

Facultad de Psicología
Departamento de Psicología Biológica y de la Salud

Tesis Doctoral

**LAS OSCILACIONES EN TIEMPOS DE RESPUESTA Y
SU CONEXIÓN CON MEDIDAS DE INATENCIÓN EN
NIÑOS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN
CON HIPERACTIVIDAD**

M^a. Ángeles Mairena García de la Torre

Directora

Dra. Marina Muñoz Rivas

Madrid, 2013

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuido en la realización de esta Tesis Doctoral y me gustaría mostrar mi total agradecimiento:

A los 102 niños y niñas que participaron en el estudio, porque ofrecieron su tiempo y su dedicación en las tareas de la investigación. Agradezco al Centro Hospitalario Bellevue y al Centro de Terapia Familiar Roberto Clemente, de la ciudad de Nueva York, la posibilidad de contactar con las familias participantes.

A mi Directora de Tesis Doctoral, la Doctora Marina Muñoz Rivas, por su colaboración y guía en el largo camino recorrido en el desarrollo de esta Tesis.

Al Profesor Francisco Javier Castellanos y las Profesoras Eva Petkova y Adriana Di Martino, de la Universidad de Nueva York, por su colaboración científica y su maestría, que me han guiado en el campo de la investigación. A las compañeras Lorena Gómez y Cristina Domínguez, por su ayuda en la obtención de datos.

A la Fundación Alicia Koplowitz, por ofrecerme una beca de formación avanzada en psicología infanto-juvenil, en la cual se enmarca la presente investigación. Al Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, por permitirme continuar el trabajo iniciado y darme la oportunidad de seguir aprendiendo en el campo de la clínica.

A mi familia, por su confianza, su apoyo incondicional y por enseñarme muchas cosas que van más allá del aprendizaje académico. Por haber seguido de cerca mi trabajo y por haberme acompañado en todo momento, alentándome a llegar hasta el final. Gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
PRIMERA PARTE: FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	5
I. APROXIMACIÓN AL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD	7
1.1. Diagnóstico y prevalencia	7
1.2. Etiología y factores de riesgo: genética y ambiente	13
1.2.1. Factores de riesgo ambientales	14
1.2.2. Factores de riesgo genéticos	16
1.2.3. Interacciones gen-ambiente	18
II. PATOFISIOLOGÍA.....	21
2.1. Introducción.....	21
2.2. Neuroimagen	21
2.2.1. Volumen cerebral	21
2.2.2. Corteza frontal	22
2.2.3. Ganglios basales	24
2.2.4. Cerebelo.....	25
2.2.5. Un circuito distribuido.....	25
2.3. Neuroquímica	26
III. LA BÚSQUEDA DE LOS ENDOFENOTIPOS	29
3.1. Introducción.....	29
3.2. Los primeros endofenotipos propuestos	29
3.2.1. Modelos de función ejecutiva.....	30
3.2.2. Disfunción motivacional.....	33

3.2.3. Teoría de regulación de estado	34
3.2.4. La necesidad de búsqueda de otros endofenotipos	35
3.3. La variabilidad intrasujeto como endofenotipo para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad	36
IV. RELACIÓN ENTRE LOS RITMOS BIOLÓGICOS Y MECANISMOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD	43
4.1. Introducción.....	43
4.2. Las oscilaciones en la actividad cerebral.....	44
4.3. La actividad cerebral espontánea: el “ <i>default mode network</i> ”	45
4.4. Relación entre la activación cerebral espontánea y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad	48
V. TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE FRECUENCIAS	53
5.1. Introducción.....	53
5.2. La técnica del análisis de frecuencias.....	54
5.3. Uso de técnicas de análisis de frecuencias en mecanismos cerebrales	57
VI. A MODO DE RESUMEN	61
SEGUNDA PARTE: INVESTIGACIÓN EMPÍRICA.....	67
VII. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	69
7.1. Planteamiento general: justificación y objetivos	69
7.2. Participantes	71
7.3. Procedimiento.....	73
7.4. Características de la muestra	75
7.5. Instrumentos	78
7.5.1. Cuestionario sobre información general.....	78
7.5.2. Escala de Conners para Padres- Revisada: Versión Larga	79

7.5.3. Tareas con ordenador.....	83
VIII. PRIMER ESTUDIO: RELACIÓN ENTRE MEDIDAS DE	
VARIABILIDAD Y ESCALAS DE SÍNTOMAS DEL TRASTORNO POR	
DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.....	89
8.1. Introducción.....	89
8.2. Objetivo e hipótesis	90
8.3. Muestra, material y procedimiento.....	91
8.4. Variables.....	92
8.5. Análisis de datos.....	93
8.5.1. Preparación de datos.....	93
8.5.2. Análisis estadísticos.....	94
8.6. Resultados.....	96
8.6.1. Análisis descriptivo	96
8.6.2. Coeficiente de variación en tiempos de respuesta como predictor de las subescalas de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga.....	97
8.7. Resumen de resultados y discusión del primer estudio	99
IX. SEGUNDO ESTUDIO: RELACIÓN ENTRE OSCILACIONES DE BAJA	
FRECUENCIA Y ESCALAS DE SÍNTOMAS DEL TRASTORNO POR	
DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.....	103
9.1. Introducción.....	103
9.2. Objetivos.....	106
9.3. Hipótesis.....	106
9.4. Muestra, material y procedimiento.....	106
9.5. Variables.....	107
9.6. Análisis de datos.....	109

9.6.1. Introducción al análisis de frecuencias	109
9.6.2. Preparación de datos previa al análisis de frecuencias	110
9.6.3. Análisis de frecuencias	112
9.6.4. Análisis estadísticos sobre las oscilaciones de baja frecuencia.....	116
9.7. Resultados.....	118
9.7.1. Medidas de análisis de frecuencias como predictoras de las subescalas de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga	118
9.7.2. Medidas de análisis de frecuencias más allá del coeficiente de variación	120
9.7.3. Análisis post-hoc: relación entre la potencia de oscilaciones de baja frecuencia y el rendimiento en tareas	125
9.8. Resumen de resultados y discusión del segundo estudio	125
X. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES	131
XI. APORTACIONES DE LOS ESTUDIOS Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	139
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	145
ANEXOS.....	163
ANEXO I: HISTORIA CLÍNICA BÁSICA	165
ANEXO II: HISTORIA EDUCATIVA BÁSICA.....	169
ANEXO III: FORMULARIO DEMOGRÁFICO	175

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4.1 Tipos de oscilaciones.....	45
Tabla 7.1 Historia de diagnóstico psiquiátrico/médico	77
Tabla 7.2 Subescalas de la Escala de Conners para Padres- Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a).	81
Tabla 8.1 Variables independientes.....	92
Tabla 8.2 Variables dependientes.....	93
Tabla 8.3 Ejecución en tareas	96
Tabla 8.4 Puntuaciones T en subescalas globales de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a).....	97
Tabla 8.5 Media y coeficiente de variación como predictores	98
Tabla 9.1 Variables independientes.....	108
Tabla 9.2 Oscilaciones de baja frecuencia como predictoras.....	119
Tabla 9.3 Oscilaciones de baja frecuencia más allá del coeficiente de variación.	121
Tabla 9.4 Slow-3, Slow-4 y Slow-5 como predictoras.....	124
Tabla 9.5 Medidas de precisión como predictoras.	125

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 7.1 Porcentaje de participantes en función del sexo (n=98).	75
Figura 7.2 Porcentaje de participantes en función de la etnia (n=98).	75
Figura 7.3 Porcentaje de participantes en función de historia de diagnóstico previo de trastorno médico o psicopatológico (n=98).	76
Figura 7.4 Porcentaje de participantes en función de diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (n=98).	77
Figura 7.5 Porcentaje de participantes en función de tratamiento farmacológico (n=98).	78
Figura 7.6 Pantalla de inicio de la batería Tareas de Control Ejecutivo (Isquith et al., 2009).	85
Figura 7.7 Pantallas de instrucciones para la tarea de respuesta de elección simple (Zero-Back, 0B).	86
Figura 7.8 Pantalla de instrucciones para la segunda tarea (Zero-Back con inhibición, 0BI).	86
Figura 9.1 Ejemplo 1 de serie de tiempos de respuesta en una tarea 1-Back con inhibición en un sujeto.	111
Figura 9.2 Ejemplo 2 de serie de tiempos de respuesta en una tarea 1-Back con inhibición en un sujeto.	111
Figura 9.3 Ejemplo de representación del análisis de frecuencias en una tarea One-Back con inhibición en un sujeto.	116
Figura 9.4 Oscilaciones de baja frecuencia como predictoras.	120
Figura 9.5 Oscilaciones de baja frecuencia más allá del coeficiente de variación.	122
Figura 9.6 Slow-3, Slow-4 y Slow-5 como predictoras.	124

INTRODUCCIÓN

La idea inicial para realizar esta investigación surgió al comenzar a colaborar en el departamento de Neurociencia Pediátrica del Instituto *Phyllis Green and Randolph Cowen*, en el *Child Study Center* de la Universidad de Nueva York. La oportunidad de trabajar en un equipo multidisciplinar con neuropediatras, neuropsicólogos, psiquiatras, estadísticos y matemáticos hizo ampliar mi perspectiva en la comprensión de diversos cuadros psicopatológicos. Desde este departamento, se destaca la importancia de mirar los distintos planos de un prisma, explorando cada trastorno desde diferentes dimensiones. De esta manera, se combina el estudio de la conducta con el análisis de los procesos internos y fisiológicos subyacentes. Asimismo, el matiz multidisciplinar del equipo permite conjugar técnicas y análisis de distintos ámbitos, creando el interés por conectar conocimientos y técnicas propias de la psicología, biología, matemáticas y estadística. La unión de estas ciencias permite una visión más completa y profunda de un cuadro clínico.

En este marco, el departamento de Neurociencia Pediátrica estudia distintas patologías, entre las que se encuentra el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). La falta de medidas objetivas que ayuden en el diagnóstico de este trastorno motivó la búsqueda de nuevos endofenotipos, es decir, medidas cuantitativas que ayuden a conectar entre conducta observable y procesos fisiológicos subyacentes. En esta línea, el equipo investigador había propuesto en investigaciones previas la elevada variabilidad intrasujeto como posible endofenotipo para el TDAH (Castellanos et al., 2005). Además, se estaban llevando a cabo estudios de resonancia magnética funcional que relacionaban la variabilidad en tiempos de respuesta con el

funcionamiento de redes neuronales reguladas por oscilaciones de baja frecuencia (Kelly, Uddin, Biswal, Castellanos y Milham, 2008).

Al entrar en contacto con el equipo, se planteó la importancia de continuar trabajando en la misma línea y aportar nuevos avances en el área de la conducta observable. La presente investigación tenía como primer objetivo poner a prueba la elevada variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta como endofenotipo para el TDAH. Para ello se diseñó un primer estudio con el que se analizaba la relación entre variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta y puntuaciones de escalas que miden características propias de TDAH completadas por madres o padres. Para ello, una muestra de 98 niños/as de clínicas comunitarias realizó cuatro breves tareas de ordenador de la batería Tareas de Control Ejecutivo (Isquith, Roth y Gioia, 2009). Mientras tanto, el padre o la madre completaba la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a). Se eligió una medida estándar de variabilidad, el coeficiente de variación en tiempos de respuesta.

En segundo lugar, se pretendía comprobar si la secuencia de tiempos de respuesta en niños/as con mayores síntomas de TDAH seguía patrones de oscilación de baja frecuencia, los cuales han sido relacionados con el TDAH en estudios de resonancia magnética o electroencefalograma. En concreto, se proponía que las oscilaciones de baja frecuencia en las secuencias de tiempos de respuesta explicarían los resultados en las escalas de TDAH, tanto de forma independiente como en adición al coeficiente de variación en tiempos de respuesta. Este objetivo estaba también ligado al interés por comprobar si el uso de técnicas matemáticas como el análisis de frecuencias ofrecía mayor información en la discriminación de sintomatología de TDAH que el

Introducción

coeficiente de variación en tiempos de respuesta. Para medir las oscilaciones de baja frecuencia se utilizaron técnicas de análisis de frecuencias (análisis con *wavelets*) a los datos de tiempos de respuesta previamente recogidos en el estudio anterior. Los hallazgos muestran que las oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta en cuatro tareas predicen significativamente puntuaciones en las escalas de inatención e hiperactividad/impulsividad. Además, en algunos casos, añadir estas fluctuaciones como predictor incrementó la varianza explicada, por encima de la explicada por el coeficiente de variación en tiempos de respuesta. Como conclusión, parece que las oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta predicen medidas dimensionales de síntomas de TDAH de forma independiente y más allá del coeficiente de variación en tiempos de respuesta. Estos resultados sugieren que los análisis de frecuencias son una metodología apropiada para enlazar respuestas de conducta y procesos fisiológicos subyacentes. Hallazgos de este tipo pueden ayudar a una mejor comprensión del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

PRIMERA PARTE:

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

I. APROXIMACIÓN AL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

1.1. Diagnóstico y prevalencia

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más estudiados y prevalentes que afectan a niños/as en edad escolar. De acuerdo con la Asociación Americana de Psiquiatría, alrededor del 3% al 5% de niños/as en edad escolar están afectados/as por esta condición (American Psychiatric Association, 2000). Un estudio de revisión bibliográfica realizado por Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman y Rohde (2007) estimó la prevalencia mundial del TDAH en 5.29%. Esta estimación ha sido significativamente variable en estudios de investigación, estando principalmente asociada a los criterios diagnósticos y a la fuente de información. La localización geográfica sólo parece jugar un papel limitado en la predicción de esta variabilidad.

El TDAH se caracteriza por la presencia de síntomas duraderos y disfuncionales de inatención, hiperactividad e impulsividad (American Psychiatric Association, 2000). Los comportamientos derivados de la falta de atención son mejores predictores del diagnóstico de TDAH que las conductas del tipo hiperactivo o impulsivo, las cuales son frecuentes en niños de edad preescolar de desarrollo normal (Smidts y Oosterlaan, 2007). La evolución de los síntomas es variable y pueden llegar a persistir durante toda

una vida, siendo 4.4% la prevalencia estimada del TDAH en adultos (Kessler et al., 2006).

Hasta 2013, el manual de criterios diagnósticos de los trastornos mentales vigente (DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2000) proponía los siguientes criterios diagnósticos para el TDAH:

I. A o B:

A. A. Seis o más de los siguientes síntomas de inatención han estado presentes en la persona por lo menos durante 6 meses, al punto de que son inadecuados y tienen un efecto perturbador del nivel de desarrollo:

Inatención

1. A menudo no presta la debida atención a los detalles o, por descuido, comete errores en las tareas de la escuela, el trabajo y otras actividades.
2. A menudo tiene problemas para concentrarse en las tareas o en los juegos.
3. A menudo parece que no escucha cuando se le habla directamente.
4. A menudo no sigue las instrucciones y no termina las tareas de la escuela, los quehaceres o cualquier otra responsabilidad en el trabajo (no por conducta oposicionista o por no entender las instrucciones).
5. A menudo le cuesta organizar actividades.
6. A menudo evita, rechaza o se niega a hacer cosas que requieren mucho esfuerzo mental por mucho tiempo (como tareas escolares o quehaceres de la casa).
7. A menudo pierde las cosas que necesita para hacer ciertas tareas o actividades (p. ej. juguetes, trabajos escolares, lápices, libros, o herramientas).

Aproximación al trastorno por déficit de atención con hiperactividad

8. Se distrae con frecuencia.
9. Tiende a ser olvidadizo en la vida diaria.

B. Seis o más de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han estado presentes en la persona por lo menos durante 6 meses, al punto de que son inadecuados y tienen un efecto perturbador del nivel de desarrollo:

Hiperactividad

1. A menudo no deja de mover las manos ni los pies mientras está sentado.
2. A menudo se levanta de la silla cuando se quiere que permanezca sentado.
3. A menudo corre o trepa en lugares y en momentos inoportunos (es posible que los adultos y adolescentes se sientan muy inquietos).
4. A menudo, tiene problemas para jugar o disfrutar tranquilamente de las actividades de recreación.
5. A menudo, "está en constante movimiento" o parece que tuviera "un motor en los pies".
6. A menudo habla demasiado.

Impulsividad

1. A menudo suelta una respuesta sin haber oído antes toda la pregunta.
2. A menudo le cuesta esperar su turno.
3. A menudo interrumpe al que esté hablando o se entromete, por ejemplo, en una conversación o juego.

II. Algunos de los síntomas que causan alteraciones están presentes desde antes de los 7 años de edad.

III. Alguna alteración provocada por los síntomas está presente en dos o más situaciones (p. ej., en la escuela o el trabajo y en la casa).

IV. Debe haber clara evidencia de una alteración considerable en el funcionamiento social, escolar o laboral.

V. Los síntomas no ocurren únicamente mientras la persona sufre de trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico. Los síntomas no indican la presencia de otro trastorno mental (p. ej. trastorno del humor, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o trastorno de la personalidad).

Con base en estos criterios, el DSM-IV-TR identifica tres tipos de TDAH: tipo combinado (si en los últimos 6 meses se ha cumplido tanto el criterio 1A como el 1B); tipo predominantemente inatento (si en los últimos seis meses se ha cumplido el criterio 1A, pero no se ha cumplido el 1B); y tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo (si en los últimos seis meses se ha cumplido el criterio 1B, pero no se ha cumplido el 1A).

En 2013 se ha publicado el último manual de criterios diagnósticos de los trastornos mentales (DSM-V, American Psychiatric Association, 2013). En esta nueva edición, el TDAH se incluye en el grupo de trastornos del neurodesarrollo, junto a entidades como el trastorno de espectro autista, el trastorno del lenguaje y el trastorno específico del aprendizaje. Los trastornos del neurodesarrollo comienzan en la infancia y se caracterizan por una alteración en el crecimiento y desarrollo del cerebro, asociadas a una disfunción cognitiva, neurológica o psiquiátrica.

El DSM-V incluye una nueva definición del trastorno que describe mejor la experiencia de adultos afectados. De esta forma, se clarifica en mayor medida que es un trastorno que comienza en la infancia pero los síntomas pueden continuar durante la

edad adulta. El TDAH queda definido como un patrón de comportamientos, presente en múltiples contextos (ej. casa y colegio), que puede dar lugar a problemas en el funcionamiento social, educativo o laboral. Al igual que en el DSM-IV-TR, los síntomas se dividen en las dos categorías de inatención e hiperactividad/impulsividad y se incluyen comportamientos como falta de atención a detalles, dificultad organizando tareas o problemas para permanecer sentado. Para cumplir criterios diagnósticos, los niños deben presentar al menos seis síntomas de alguno de los grupos (o los dos) de inatención y de hiperactividad/impulsividad. Los adolescentes y adultos (a partir de 17 años) deben presentar cinco síntomas. El nuevo manual recoge ejemplos de comportamiento con el objetivo de ayudar al clínico en el proceso diagnóstico.

En el DSM-V se pide que algunos de los síntomas de TDAH hayan estado presentes desde antes de los 12 años, a diferencia de los 7 años de comienzo que planteaba el DSM-IV. Este cambio ha sido apoyado por investigación realizada desde 1994, en la que no se ha encontrado diferencias en el curso del trastorno entre niños con síntomas identificados antes de los 7 años y niños con síntomas presentes más tarde, pero antes de los 12 años (DSM-V, American Psychiatric Association, 2013).

El DSM-V no incluye criterios de exclusión para personas con trastorno de espectro autista, ya que los síntomas de ambos trastornos suelen ocurrir al mismo tiempo. Sin embargo, los síntomas de TDAH no deben ocurrir únicamente en el curso de una esquizofrenia u otro trastorno psicótico. Los síntomas no deben estar mejor explicados por presencia de otro trastorno mental, como trastorno del humor, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad o trastorno por consumo de sustancias.

Por otra parte, la clasificación de CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud (1993) se refiere al TDAH como trastorno hipercinético, pero proporciona criterios diagnósticos similares a los de la Asociación Americana de Psiquiatría (2000). La CIE-10 propone los siguientes subtipos para los trastornos hipercinéticos: trastorno de la actividad y de la atención (si se cumplen los criterios generales para el trastorno hipercinético, pero no los criterios para el trastorno de conducta), trastorno hipercinético disocial (si se cumplen los criterios generales para el trastorno hipercinético y los criterios para el trastorno de conducta), otros trastornos hipercinéticos y trastorno hipercinético sin especificación (si no se puede diferenciar entre el primer y el segundo subtipo, pero se satisfacen los criterios generales para trastorno hipercinético).

El diagnóstico de TDAH se hace principalmente tomando la historia de los síntomas a través de entrevistas psiquiátricas con los/las padres/madres y en algunas ocasiones con entrevistas adicionales a profesores (American Psychiatric Association, 2000). Tanto en el campo clínico como en el de investigación, se utilizan frecuentemente entrevistas semi-estructuradas basadas en los criterios del DSM-IV-TR para realizar el diagnóstico. Dos de las entrevistas semi-estructuradas más utilizadas son la Escala de trastornos afectivos y esquizofrenia para niños (*Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia for Children*, K-SADS, Kaufman et al., 1997) y la Evaluación psiquiátrica de niños y adolescentes (*Child and Adolescent Psychiatric Assessment*, Angold y Costello, 2000). Como suplemento a la evaluación clínica diagnóstica, los cuestionarios y escalas de síntomas son herramientas útiles y económicas. Una medida ampliamente difundida es la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (*Conners' Parent Rating Scale-Revised Long Version*; Conners, 1997a; Conners, 1997b), la cual tiene una versión equivalente para profesores.

Además de centrarse en síntomas claves del TDAH, como la inatención, la hiperactividad y la impulsividad, este instrumento incluye subescalas de otros tipos de síntomas, tal como conducta oposicionista.

La información aportada por los padres en entrevistas y cuestionarios es fiable pero necesariamente subjetiva. En búsqueda de pruebas objetivas para medir los síntomas relacionados con el TDAH, se han puesto a prueba diversas tareas de ordenador que aportan índices de inatención e hiperactividad. Una prueba ampliamente difundida es el Test de Ejecución Continua (CPT; *Conners Continuous Performance Test*) que incluye componentes de atención sostenida y de inhibición, ya que es un test Go/No-Go. En la versión utilizada por Hervey y colaboradores (2006), por ejemplo, se presentaban 360 letras en la pantalla del ordenador, una a una, durante aproximadamente 250 milisegundos. Se pedía a los participantes presionar la barra del teclado cuando cualquier letra excepto la letra “X” apareciese en la pantalla. Se han utilizado también pruebas de atención sostenida a respuesta, tal como el SART (SART; *Sustained Attention to Response Task*), en la que se presenta a los participantes una secuencia fija de nueve dígitos y se pide que opriman un botón ante la presentación de los dígitos, excepto cuando se presenta el dígito “3” (Bellgrove et al., 2005b). A pesar de estos intentos, en la actualidad todavía no parece existir ninguna medida objetiva que proporcione suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TDAH (Castellanos, 1997).

1.2. Etiología y factores de riesgo: genética y ambiente

Estudios de investigación sugieren que el TDAH emerge de la combinación de múltiples factores en interacción, no de una única variable (Kieling, Goncalves,

Tannock y Castellanos, 2008). Podemos encontrar factores de riesgo ambientales, factores genéticos y factores que emergen de la interacción gen-ambiente.

1.2.1. Factores de riesgo ambientales

Diversas características maternas y eventos durante el embarazo pueden contribuir al desarrollo posterior de síntomas de TDAH (Zappitelli, Pinto y Grizenko, 2001). Por ejemplo, algunos factores de riesgo que parecen aumentar la probabilidad de presentación del TDAH son los problemas familiares, hemorragia maternal, fumar o consumir drogas ilegales durante el embarazo (Milberger, Biederman, Faraone, Guite y Tsuang, 1997).

Numerosos estudios apoyan la hipótesis que sugiere que fumar tabaco durante el embarazo está asociado con el TDAH o síntomas relacionados con este trastorno (Kieling et al., 2008; Braun, Kahn, Froehlich, Auinger y Lanphear, 2006). De hecho, la exposición prenatal a nicotina muestra una relación más consistente con el desarrollo de síntomas de TDAH que otros factores de estilo de vida maternal, tales como consumo de alcohol, cafeína o estresores psicosociales (Linnet et al., 2003). En una muestra de 140 niños/as con TDAH y 120 sujetos control, Milberger, Biederman, Faraone, Chen y Jones (1996) encontraron que el 22% de los/las niños/as con TDAH tenía historia maternal de consumo de tabaco durante el embarazo, en comparación con el 8% de los sujetos control. Los estudios animales también parecen apoyar la hipótesis que propone que la nicotina prenatal puede afectar al desarrollo del cerebro (Slotkin et al., 2007), a través de la estimulación de receptores de acetilcolina y la producción persistente de actividad colinérgica y serotoninérgica.

El bajo peso en el nacimiento (<2.5 kg) también ha sido propuesto como factor de riesgo para el TDAH (Mick, Biederman, Prince, Fischer y Faraone, 2002). Es importante tener en cuenta que el bajo peso en el nacimiento y los partos prematuros están relacionados con el consumo de tabaco durante el embarazo y/o la exposición ambiental al tabaco (Ward, Lewis y Coleman, 2007). Aun así, más allá de esta relación, el bajo peso al nacer ha sido propuesto como un factor de riesgo independiente para el TDAH. Algunos estudios señalan que la manifestación de síntomas podría estar mediada por glucocorticoides sintéticos (Seckl y Holmes, 2007), que son parte del tratamiento para mujeres con riesgo de parto prematuro.

Por otra parte, existe controversia sobre la relación entre el consumo maternal de alcohol durante el embarazo y el desarrollo de posteriores síntomas de TDAH. Aunque algunos estudios no han confirmado esta hipótesis (Zappitelli et al., 2001), otros han mostrado evidencia de la asociación entre TDAH infantil y consumo de alcohol maternal durante el embarazo (Knopik et al., 2005). Es más, se ha propuesto que el TDAH está asociado con la exposición prenatal a alcohol, independientemente de la relación con exposición prenatal a nicotina (Mick, Biederman, Faraone, Sayer y Kleinman, 2002).

En cuanto a factores de riesgo post-natales, se ha observado una relación entre la exposición a tóxicos ambientales durante la infancia, tal como el plomo ambiental, y el TDAH (Braun et al., 2006). Por otra parte, el daño cerebral severo y moderado ha sido asociado con el desarrollo de TDAH secundario, observándose que el daño en el tálamo y/o ganglios basales es seguido de la presencia de TDAH en niños/as y adolescentes (Gerring et al., 2000). Además, Konrad, Gauggel, Manz y Scholl (2000) mostraron que

niños/as con TDAH y niños/as con daño traumático cerebral presentan semejanzas en su patrón de comportamiento. En comparación con los niños de desarrollo normal, estos dos grupos exhibieron disfunción en habilidades de control inhibitorio. Adicionalmente, el grupo de niños/as con daño traumático cerebral mostró déficits en velocidad de procesamiento, que parecían ser independientes de las dificultades en inhibición.

1.2.2. Factores de riesgo genéticos

La contribución de la genética en el desarrollo de síntomas de TDAH ha sido apoyada por diversas líneas de investigación (Faraone et al., 2005). Por una parte, los estudios familiares han revelado un aumento de la prevalencia de TDAH en familiares de personas con este trastorno, con respecto a familiares de sujetos de desarrollo normal. Por otro lado, los estudios de adopción han demostrado que el TDAH es más frecuente entre hermanos biológicos de niños con TDAH que entre hermanos adoptivos (Sprich, Biederman, Crawford, Mundy y Faraone, 2000). A su vez, los estudios de gemelos sugieren una alta heredabilidad (variabilidad en que el trastorno puede ser atribuido a los genes) del TDAH. Este tipo de estudios compara la medida en que gemelos idénticos, los cuales comparten el 100% de los genes, son más concordantes en el diagnóstico de TDAH que hermanos mellizos, los cuales comparten el 50% de los genes. En una revisión de 20 estudios de gemelos, Faraone y sus colaboradores (2005) hallaron que la media de estimador de heredabilidad del TDAH era 76%, sugiriendo que se trata de uno de los diagnósticos psiquiátricos más heredable. Ejemplo de estos estudios, es la investigación llevada a cabo por Price y colaboradores (2005), quienes analizaron una muestra de más de 6000 pares de gemelos a los 2, 3 y 4 años de edad. El estimador de heredabilidad fue situado entre el 0.78 y el 0.81, y los autores remarcan que la parte más estable de los síntomas de TDAH es ampliamente genética.

Los estudios genéticos moleculares actuales se centran principalmente en el análisis del gen transportador de la dopamina DAT1 (Bellgrove et al., 2005a) y el gen receptor de la dopamina DRD4 (Johnson et al., 2008). Por una parte, esto se debe a la implicación en la patofisiología del TDAH de áreas cerebrales con altos niveles de dopamina, tales como la corteza prefrontal, ganglios basales y neurocerebelo (Casey et al., 1997). Por otra parte, la eficacia de los estimulantes en el tratamiento de TDAH, tal como el metilfenidato, ha sido frecuentemente interpretada como evidencia de deficiencia de dopamina, ya que los estimulantes actúan incrementando los niveles de dopamina y norepinefrina. Este significativo papel de la dopamina ha sido apoyado por estudios genéticos, que han demostrado una importante implicación del gen transportador de la dopamina (DAT1) en niños/as con TDAH. Bellgrove y colaboradores (2005a) hallaron que el grupo de personas con dos o más copias del alelo 10 repetido en la región de DAT1, mostraron mayor variabilidad de respuesta durante una tarea de atención sostenida. Este incremento en la variabilidad ha sido propuesto como un marcador objetivo y posible endofenotipo del TDAH (Castellanos et al., 2005). El aumento de variabilidad también ha sido relacionado con la falta del alelo 7 repetido del gen receptor de la dopamina DRD4 (Johnson et al., 2008), confirmando previos hallazgos de asociación entre síntomas de TDAH y el DRD4 (Holmes, Murphy, y Crawley, 2002).

En una amplia revisión de estudios genéticos moleculares en TDAH, Faraone y colaboradores (2005) hallaron también asociaciones significativas entre TDAH y el gen de la dopamina beta-hidroxilasa (enzima responsable de la conversión de la dopamina a

noradrenalina), el gen receptor de serotonina HTR1B y el gen que codifica la proteína asociada a la sinaptosoma 25 (SNAP 25).

1.2.3. Interacciones gen-ambiente

Los trastornos psiquiátricos tienen mayor probabilidad de emerger en ciertos ambientes (Sapolsky, 2003). Como muchos otros trastornos, el TDAH parece ser el resultado de complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales (Neuman et al., 2006). Estos hallazgos apoyan la hipótesis que propone que los genes muestran efecto sólo en grupos de individuos que experimentan estresores ambientales específicos.

Se ha enfatizado repetitivamente la importancia de incorporar factores ambientales a estudios genéticos de TDAH (Kahn, Khoury, Nichols y Lanphear, 2003). Los trabajos de investigación muestran una asociación entre consumo de tabaco durante el embarazo y TDAH en niños/as genéticamente susceptibles. Kahn y colaboradores (2003) hallaron que, sólo cuando el/la niño/a había tenido exposición a consumo de tabaco prenatal, el TDAH y los comportamientos oposicionistas estaban asociados con un polimorfismo del gen transportador de la dopamina (DAT1). Estas asociaciones entre polimorfismos genéticos y ambiente parecen variar en función del tipo de TDAH. Por ejemplo, el tipo específico de TDAH combinado ha demostrado más frecuentemente asociaciones con polimorfismos del gen del receptor colinérgico a la nicotina alpha 4 (CHRNA4; Todd y Neuman, 2007), el DAT1 o el gen receptor de dopamina DRD4 (Neuman et al., 2006; Neuman et al., 2006) si la madre refería consumo de tabaco durante el embarazo. Estos tres genes tienen funciones y expresiones en la sinapsis dopaminérgica de la corteza prefrontal.

La influencia de factores ambientales en los genes asociados con el desarrollo de TDAH va más allá del período prenatal (Kieling et al., 2008). Se ha observado que la adversidad psicosocial, tal como la presencia de trastorno psiquiátrico parental, historia de delincuencia parental o pobre integración social y apoyo de padres, modera los efectos del gen DAT1 y los síntomas de TDAH. En una muestra de adolescentes de 15 años, Laucht y colaboradores (2007) observaron que el efecto del gen DAT1 en relación a la inatención e hiperactividad-impulsividad sólo se manifestó en los individuos que presentaban alto nivel de adversidad psicosocial.

En resumen, el TDAH es un trastorno neuropsiquiátrico de elevada prevalencia en niños y niñas en edad escolar que se caracteriza por dificultades relacionadas con inatención y/o hiperactividad e impulsividad. El diagnóstico se realiza principalmente a partir de la entrevista clínica. Como información complementaria, con frecuencia se utilizan cuestionarios y pruebas neuropsicológicas. A pesar de su elevada prevalencia, la etiología del TDAH es aún desconocida. Parece haber acuerdo en la elevada complejidad de la etiología del TDAH y en la posible interacción de diversos factores. Entre ellos, se han señalado factores de riesgo ambientales prenatales, como el consumo de tabaco o alcohol durante el embarazo, y postnatales, tales como la exposición a tóxicos ambientales durante la infancia o el daño cerebral severo y moderado. Por otra parte, los estudios familiares y de adopción han demostrado la alta heredabilidad del TDAH, dando lugar al interés por el estudio de factores etiológicos genéticos. La investigación se centra principalmente en el estudio del gen transportador de la dopamina DAT1 (Bellgrove et al., 2005a) y el gen receptor de la dopamina DRD4 (Johnson et al., 2008). Teniendo en cuenta todos estos factores, se ha propuesto que el

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

TDAH, como muchos otros trastornos psiquiátricos, podría ser el resultado de interacciones entre factores genéticos y ambientales (Neuman et al., 2006).

Un mejor conocimiento de las causas y factores de riesgos del TDAH podrían ser útiles para entender en mayor grado la patofisiología de este trastorno. Esto facilitaría el desarrollo de medidas diagnósticas más precisas y objetivas, complementando así la información de la entrevista clínica.

II. PATOFISIOLOGÍA

2.1. Introducción

El estudio de la patofisiología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se refiere al análisis de los cambios morfológicos, bioquímicos y funcionales que subyacen al trastorno. Es necesario un conocimiento preciso de estos mecanismos de funcionamiento para un mejor desarrollo de medidas diagnósticas y para el diseño de tratamientos adecuados. Los estudios de neuroimagen ofrecen información sobre posibles alteraciones en la morfología o funcionamiento de las diversas áreas cerebrales. Por otra parte, los estudios de neuroquímica se centran en los neurotransmisores, siendo la dopamina y noradrenalina los más relacionados con el TDAH.

2.2. Neuroimagen

Un área de la investigación de neuroimagen se ha centrado en la búsqueda de diferencias estructurales entre personas con TDAH y controles sanos, hallando resultados significativos en cuanto al volumen cerebral total y zonas específicas, tales como la corteza prefrontal, ganglios basales y cerebelo. Otro campo de estudio es la neuroimagen funcional, que analiza las diferencias en la activación de zonas o circuitos cerebrales.

2.2.1. Volumen cerebral

Los estudios de neuroimagen muestran una reducción global del volumen cerebral en personas con TDAH (Valera, Faraone, Murray y Seidman, 2007). Los/las

niños/as con TDAH presentan volúmenes cerebrales totales que son 3.2% menores en los cuatro lóbulos mayores (frontal, parietal, temporal y occipital) que los/las niños/as de desarrollo normal (Castellanos, 2002a).

En cuanto a regiones cerebrales específicas, se ha encontrado menor volumen en la corteza prefrontal, ganglios basales y cerebelo (Castellanos, 2002a). Rapoport y colaboradores (2001) hallaron que las personas con TDAH presentaban disminución en volumen en la región posterior inferior del vermis cerebeloso, ligeramente menor volumen cerebral total y menos consistentes anormalidades en los ganglios basales. En su estudio de revisión, Valera y colaboradores (2007) señalan que, en comparación con sujetos controles, las reducciones de volumen más significativas en personas con TDAH parecen localizarse en el vermis cerebeloso, el esplenio del cuerpo calloso, volumen total y derecho cerebral, y núcleo caudado derecho.

2.2.2. Corteza frontal

Aunque se ha observado disminución de volumen cerebral en los cuatro lóbulos en niños/as con TDAH (Castellanos, 2002a), se ha destacado la importancia de la reducción de volumen en el lóbulo frontal (Mostofsky, Cooper, Kates, Denckla y Kaufmann, 2002), la cual parece explicar el 48% de la reducción total cerebral. Dentro del lóbulo frontal, la corteza prefrontal presenta menor volumen en niños/as con TDAH que en sus hermanos/as no afectados/as por el trastorno (Durstun et al., 2004) o que en niños/as de desarrollo normal (Castellanos et al., 1996). Se han encontrado diferencias entre los tres subtipos de TDAH, tal como mayor disfunción en lóbulo frontal en personas con subtipo combinado de TDAH que en personas con subtipo inatento (Clarke, Barry, McCarthy y Selikowitz, 2001).

Shaw y colaboradores (2006) llevaron a cabo un estudio longitudinal para examinar las relaciones entre grosor cortical, diagnóstico de base y resultado clínico en niños/as y adolescentes con TDAH ($n = 163$) y controles sanos ($n = 166$). Las medidas de grosor cortical a lo largo del cerebro indicaron que los/las niños/as con TDAH tenían un relativo estrechamiento cortical en las regiones mediales y superiores prefrontales y precentrales, las cuales juegan un papel importante en habilidades atencionales. Los/las niños/as con peor resultado clínico presentaban mayor estrechamiento de la corteza medial prefrontal en línea base que los individuos con TDAH con buen resultado clínico. Un hallazgo interesante fue observar que estos/as niños/as con mejor resultado mostraron una trayectoria de desarrollo con normalización del grosor de la corteza parietal, lo cual puede representar cambios corticales compensatorios. Estos datos sugieren que el TDAH podría suponer un retraso en la maduración cortical, más que una desviación del desarrollo normal. En línea con esta hipótesis, Shaw y colaboradores (2007a) observaron que mientras que controles sanos tienden a alcanzar el pico de grosor cortical a una media de edad de 7.5 años, los/las niños/as con TDAH alcanzan ese pico a una media de edad de 10.5 años. Este retraso en la maduración cortical ha sido preferentemente observado en regiones prefrontales, pero también en la corteza temporal.

Por otra parte, se ha observado una relación entre polimorfismos genéticos y trayectorias de desarrollo cortical en TDAH. Los/las niños/as con TDAH que tienen el alelo DRD4 7-repetido (del gen receptor de la dopamina) muestran mejor resultado clínico y normalización cortical a lo largo del desarrollo. Estos/as niños/as presentan

mayor nivel de grosor cortical en la corteza derecha orbitofrontal y posterior parieto-occipital, las cuales son regiones implicadas en atención (Shaw et al., 2007b).

2.2.3. Ganglios basales

Los ganglios basales están formados por el estriado (núcleo caudado y putamen), núcleo accumbens, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra. Estas estructuras proyectan principalmente hacia áreas motoras y prefrontales, jugando un papel importante a nivel motivacional, emocional, cognitivo y de comportamientos asociativos. El estriado, específicamente, recoge inputs de la corteza y envía información procesada a zonas de la corteza frontal implicadas en planificación, secuenciación, aprendizaje y ejecución (Kieling et al., 2008).

Se han descrito anomalías del núcleo caudado, el putamen y el globo pálido en niños/as y adolescentes con TDAH, sin embargo estos hallazgos no han sido consistentes en los estudios (Krain y Castellanos, 2006). Mientras que unos estudios han señalado una disminución en el volumen del núcleo caudado de niños con TDAH (Castellanos, 2002), otros investigadores no han confirmado estos datos (Pineda et al., 2002). Las observaciones sobre simetría y asimetría también han sido poco consistentes. Algunos estudios han mostrado existencia de asimetría (Giedd et al., 1994), sin embargo otros han aportado datos de falta de la asimetría normal (derecho mayor que izquierdo) en el volumen del núcleo caudado (Castellanos et al., 1996). Por otra parte, las diferencias volumétricas podrían estar relacionadas con el proceso de desarrollo cerebral. Un estudio realizado por Castellanos y colaboradores (2002c) halló un menor volumen del núcleo caudado en personas con TDAH menores de 16 años, pero no en edades más elevadas. Aproximadamente a esta edad, los volúmenes de núcleo caudado

parecen converger, observándose una disminución en el volumen de controles normales, pero no en personas con TDAH. Estos datos sugieren que las diferencias en volumen del núcleo caudado podrían ser transitorias y relacionadas con cambios del desarrollo cerebral en el TDAH.

Los hallazgos relacionados con el putamen también han sido ambiguos. Aunque algunos investigadores no han hallado diferencias a nivel de volumen (Castellanos et al., 1996), estudios de resonancia magnética funcional han mostrado menor flujo sanguíneo en el putamen de niños/as con síntomas hiperactivos (Teicher et al., 2000). Finalmente, se ha observado un menor tamaño del globo pálido en niños con TDAH (Castellanos et al., 1996).

2.2.4. Cerebelo

El cerebelo está implicado en la coordinación de movimientos motores y en diversos procesos cognitivos, incluyendo funciones atencionales a través de conexiones con regiones frontales (Allen, Buxton, Wong y Courchesne, 1997). En personas con TDAH, se ha observado menor volumen del cerebelo (Castellanos et al., 1996), además de disminución específica del lóbulo posterior inferior del cerebelo (lóbulos VIII-X; Hill et al., 2003). Estas diferencias entre controles y personas con TDAH en relación al cerebelo constituyen uno de los hallazgos más robustos y replicados.

2.2.5. Un circuito distribuido

Los estudios de neuroimagen sugieren que el TDAH resulta de un circuito cerebral distribuido, implicando regiones frontales, ganglios basales, hemisferios cerebelares y el vermis cerebelar (Krain et al., 2006). Utilizando Tomografía por

Emisión de Positrones (PET), se ha observado una disminución de actividad funcional en regiones estriadas y prefrontales (Castellanos, 2002a); el contraste dependiente de nivel de oxígeno en sangre (BOLD) ha demostrado hipofuncionalidad en el lóbulo derecho prefrontal; y la Tomografía Computerizada de Emisión de Fotones Simples (SPECT) ha mostrado aumento de la dopamina en el estriado.

Sowell y colaboradores (2003) compararon la superficie cortical de niños/as y adolescentes con TDAH y controles sanos. Los resultados revelaron reducciones bilaterales en zonas inferiores de la corteza prefrontal. Además, se encontró una reducción de tamaño bilateral en la corteza anterior temporal. Estos resultados apoyan la hipótesis que propone una disfunción en un sistema neuronal distribuido en TDAH, incluyendo áreas que van más allá de la corteza frontal. Dickstein, Bannon, Castellanos y Milham (2006) observaron también anormalidades en la conectividad funcional en circuitos fronto-estriados y fronto-parietales en personas con TDAH. Los hallazgos sugerían que la hipoactividad estaba ampliamente distribuida, afectando a zonas anterior cingulada, prefrontal dorsoateral, prefrontal inferior, corteza orbitofrontal y otras áreas relacionadas, tal como regiones de ganglios basales y corteza parietal. Las regiones dorsolateral, lateral temporal y parietal parecen ser cortezas de asociación heteromodales en las que la información de menor orden sensorial es integrada en funciones de orden superior, siendo parte de un sistema de acción-atención ampliamente distribuido (Peterson et al., 1999).

2.3. Neuroquímica

Los neurotransmisores más asociados al TDAH han sido las catecolaminas (dopamina y noradrenalina). En general, la dopamina potencia las señales y favorece la

atención y otras funciones cognitivas, mientras que la noradrenalina tiende a disminuir el nivel de distracción y aumentar la capacidad de inhibición, facilitando el control de impulso. La eficacia de los estimulantes en el tratamiento del TDAH, tal como el metilfenidato, ha sido frecuentemente interpretada como evidencia de deficiencia de catecolaminas, ya que los estimulantes actúan incrementando los niveles de dopamina y noradrenalina. Se piensa que, en personas con TDAH, los neurotransmisores son recogidos demasiado pronto y por lo tanto no pueden funcionar apropiadamente. La anfetamina y el metilfenidato reducen los síntomas de TDAH bloqueando la recogida de dopamina, lo cual incrementa la dopamina disponible en los receptores (Russell, 2003). El metilfenidato dependiente de dosis bloquea el transportador de dopamina, mientras que la anfetamina no sólo bloquea el transportador de dopamina, sino que es además transportada a la neurona presináptica a través del transportador y causa producción intracelular de dopamina, dando lugar a su liberación a través de la apertura de canales.

La implicación hallada de la dopamina y la noradrenalina en la patofisiología del TDAH ha motivado numerosos estudios sobre genes relacionados con el sistema catecolaminérgico. Las disfunciones relacionadas con el TDAH han sido asociadas con áreas cerebrales con altos niveles de dopamina, tales como la corteza prefrontal, ganglios basales y neurocerebelo (Casey et al., 1997) con posible implicación adicional de áreas parietales (Sowell et al., 2003). La dopamina ha mostrado hipoactividad en regiones corticales (cíngulo anterior, relacionado con actividad cognitiva) e hiperactividad en regiones subcorticales (núcleo caudado, relacionado con actividad motora; Castellanos, 2002). La noradrenalina ha demostrado hipoactividad frontal, probablemente asociada a menor nivel atencional y memoria de trabajo, e hiperactividad

cortical, particularmente en el locus coeruleus, potenciando comportamientos de hipervigilancia.

En conclusión, los estudios de neuroimagen han hallado diferencias estructurales y funcionales entre personas con TDAH y controles sanos. A nivel estructural, destaca el menor volumen cerebral total (Valera, Faraone, Murray y Seidman, 2007) y especialmente de la corteza prefrontal, ganglios basales y cerebelo (Castellanos, 2002a). Los/las niños/as con TDAH parecen mostrar un estrechamiento de la corteza medial prefrontal que se va normalizando a lo largo de su desarrollo (Shaw et al., 2006). Esto puede indicar un retraso en la maduración cortical. Paralelamente, cada vez son más los estudios que confirman alteraciones a nivel funcional, implicando un circuito cerebral distribuido, con áreas regiones frontales, ganglios basales, hemisferios cerebelares y el vermis cerebelar (Krain et al., 2006). En personas con TDAH, se ha observado una disminución de actividad funcional en regiones estriadas y prefrontales (Castellanos, 2002a). Por otra parte, la eficacia de los estimulantes en el tratamiento del TDAH ha sido con frecuencia interpretada como evidencia de alteraciones neuroquímicas y específicamente de bajos niveles de catecolaminas (dopamina y noradrenalina). La dopamina ha mostrado hipoactividad en regiones corticales e hiperactividad en regiones subcorticales (Castellanos, 2002a), mientras que la noradrenalina ha demostrado hipoactividad frontal e hiperactividad cortical.

La relación entre esta compleja fisiología del TDAH, los modelos de explicación genéticos o postnatales y los problemas de comportamiento es aún difusa. Es necesaria la búsqueda de medidas objetivas que ayuden a nivel diagnóstico y que enlacen entre los síntomas observables y los mecanismos cerebrales subyacentes.

III. LA BÚSQUEDA DE LOS ENDOFENOTIPOS

3.1. Introducción

Las clasificaciones diagnósticas basadas en síntomas no facilitan la conexión entre modelos de explicación genéticos y diferencias funcionales en fisiología y comportamiento (Castellanos y Tannock, 2002b). Encontrar un correlato objetivo fiable y estable para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) representaría un gran avance para la mejor comprensión del trastorno y su diagnóstico clínico. La heterogeneidad en manifestación sintomatológica, neuropsicológica y neurobiológica ha motivado la búsqueda de fenotipos objetivos, fiables y dimensionales, denominados “endofenotipos”. Los endofenotipos son constructos cuantificables o dimensionales que median la relación entre factores causales de riesgo y síntomas observables. De esta manera, constituyen un índice del riesgo de manifestar un trastorno y están asociados a niveles de conceptualización más profundos que los síntomas o los diagnósticos basados en síntomas (Castellanos y Tannock, 2002b). Existen muchos potenciales endofenotipos, y se han propuesto varios constructos neuropsicológicos, tales como déficits en funciones ejecutivas, disfunción motivacional y variabilidad intrasujeto.

3.2. Los primeros endofenotipos propuestos

Las primeras medidas objetivas propuestas para el TDAH fueron los déficits en funciones ejecutivas, destacando las dificultades en habilidades de inhibición y memoria de trabajo. Otras funciones en estudio son la planificación, clasificación, span atencional

y discriminación temporal. Como alternativa a los modelos de función ejecutiva, se proponen las teorías de disfunción motivacional y de regulación del estado.

3.2.1. Modelos de función ejecutiva

El conjunto de funciones ejecutivas ha sido definido como la “habilidad para mantener una apropiada serie de habilidades de resolución de problemas para conseguir una meta futura” (Welsh y Pennington, 1988). Los subcomponentes de las funciones ejecutivas incluyen diferentes habilidades, tales como inhibición, planificación y estrategias de resolución de problemas (Gioia, Isquith, Kenworthy y Barton, 2002).

El TDAH ha sido tradicionalmente relacionado con déficits en tareas que implican habilidades de funciones ejecutivas, tales como memoria de trabajo o inhibición de respuesta (Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone y Pennington, 2005). Barkley (1997) propuso que el TDAH implica un déficit básico en inhibición de conducta, como es reflejado por las dificultades en inhibir respuestas, interrumpir respuestas continuas de errores a pesar de recibir feedback y el control de la interferencia. Los déficits en comportamiento inhibitorio llevarían a disfunción en otras habilidades neuropsicológicas que dependen de la inhibición: memoria de trabajo, interiorización del discurso, auto-regulación de afecto-motivación-arousal, reconstitución (análisis y síntesis de comportamiento) y motor-fluidez-sintaxis. De acuerdo con Barkley, los problemas de inhibición podrían explicar síntomas de falta de atención, que representarían un déficit en persistencia dirigida a metas y auto-regulación. Como consecuencia, los/las niños/as con TDAH tendrían problemas para controlar la interferencia de otros estímulos internos y externos, tendiendo a mostrar distracción. El déficit en control inhibitorio como una característica específica del TDAH ha sido

descrito en numerosos estudios (Schachar, Mota, Logan, Tannock y Klim, 2000) y es en ocasiones acompañado por dificultades en planificación.

Con frecuencia, las disfunciones en memoria de trabajo también se han asociado al TDAH. Martinussen, Hayden, Hogg-Johnson y Tannock (2005) llevaron a cabo una revisión de 26 estudios de investigación empíricos, resultando en la propuesta de una disfunción de procesos de memoria de trabajo en niños/as con TDAH. En comparación con controles, los participantes con TDAH mostraron marcados déficits en tareas que implicaban componentes espaciales de memoria de trabajo. Sin embargo, las diferencias fueron modestas al comparar tareas que implicaban aspectos verbales de memoria de trabajo.

Estudios de investigación en TDAH han utilizado frecuentemente extensas baterías de tareas que implican componentes de funciones ejecutivas. Klein, Wendling, Huettnner, Ruder y Peper (2006) combinaron las tareas de Continuous Performance Test, Go/No-Go, la tarea de *Señal de Stop* (*Stop Signal Task*) y una tarea N-Back, en la que el participante debe prestar atención a la secuencia en que los estímulos son presentados. Rubia, Smith y Taylor (2007) diseñaron la Batería de Tareas de Atención y Supresión de Respuesta de Maudsley (*Maudsley Attention and Response Suppression Task battery*; MARS), que incluye diferentes tipos de tareas: 1) *Tarea Go/no-go*, una tarea selectiva de inhibición de respuesta motora en la que se pide al niño/a que responda cuando vea un estímulo específico, pero no cuando vea otro estímulo específico diferente; 2) *Tarea Stop* (*Stop task*), que mide la habilidad para contener una respuesta motora que ha sido previamente elicitada por un estímulo; se pide al niño/a que presione dos teclas correspondientes a dos estímulos presentados, pero en una minoría de casos,

una señal indica que el participante no debe responder; 3) *Tarea Motor Stroop*, una versión motora de la tarea de inhibición de Stroop, en la que primero se pide al niño/a que diga en voz alta el nombre del color de la tinta de líneas de “xxxx”, y luego que diga el nombre del color de la tinta de una secuencia de palabras, siendo cada palabra el nombre de un color diferente al color de la tinta; 4) *Tarea de alternar*, que mide la habilidad para alternar entre asociaciones de estímulo-respuesta; 5) *Tarea de rendimiento continuo recompensado*, una tarea de atención sostenida y del efecto de la motivación en esta función; y 6) *Tarea de discriminación temporal*, una tarea de discriminación de tiempo, la cual requiere la discriminación entre intervalos de tiempo de aproximadamente un segundo de duración que difieren por varios cientos de milisegundos.

Otras tareas relacionadas con componentes de función ejecutiva son las tareas de *torre*, *span espacial* y *orientación espacial* (Nigg, 2005a). Existen diversas tareas de *torre*, tal como la Torre de Hanoi, en la cual se pide al participante que mueva los discos de tres columnas siguiendo determinadas reglas para conseguir un orden predeterminado. En la tarea de *span espacial*, el/la niño/a debe recordar la secuencia de series de formas o localizaciones. En una tarea de *orientación espacial*, el/la niño/a fija sus ojos en el centro de una pantalla de ordenador y se le pide que presione una tecla cuando vea el estímulo principal en la periferia izquierda o derecha. Este estímulo es precedido por una clave de aviso que puede ser correcta o incorrecta (izquierda o derecha) en su localización de campo visual.

Una tarea que mide diversas funciones ejecutivas es el Test de Clasificación de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*), que implica habilidades de memoria de

trabajo, abstracción y cambio de tarea (Nigg, 2005a). En esta tarea, se pide a la persona que clasifique una serie de cartas en función del color, número o forma. Tras diez consecutivos aciertos, el examinador cambia la regla de clasificación, pero no advierte al participante. Por lo tanto, el sujeto debe darse cuenta de que la vieja regla de clasificación ya no es válida y debe descubrir la nueva regla.

En el campo de estudio de TDAH se han utilizado también tareas de secuencia motora y control (Hurks et al., 2005), percepción del tiempo (Toplak y Tannock, 2005) y tareas de tiempos de elección de respuesta (Leth-Steensen, Elbaz y Douglas, 2000). Una batería de tareas por ordenador que incluye componentes de función ejecutiva es la batería llamada *Tareas de Control Ejecutivo (Tasks of Executive Control, TEC*; Isquith, Roth y Gioia, 2009), que tiene como objetivo medir diferentes componentes de función ejecutiva. Esta batería está basada en un modelo de memoria de trabajo “One-Back” e incluye un componente inhibitorio en ciertas tareas.

Debido a la falta de validez ecológica de estas medidas basadas en ejecución, se han desarrollado instrumentos de evaluación alternativos. Gioia, Isquith, Guy y Kenworthy (2000) diseñaron el Inventario de Evaluación Conductual de Funciones Ejecutivas (*Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF*), el cual trata de recoger información sobre la conducta de los niños en contextos naturales de la vida diaria. Este instrumento cuenta con una versión para padres y otra para profesores.

3.2.2. Disfunción motivacional

Estudios de investigación han propuesto la posibilidad de una disfunción emocional como base del TDAH, asociándolo con una aversión al refuerzo demorado

(Sonuga-Barke et al., 2008). Las teorías de aversión al refuerzo demorado proponen que la continua preferencia del refuerzo inmediato sobre el refuerzo mayor, pero demorado, es sólo una expresión de un estilo motivacional más amplio (Happe, Booth, Charlton y Hughes, 2006). Se ha sugerido la posibilidad de que los problemas cognitivos potencien síntomas de falta de atención, mientras que los problemas motivacionales podrían estar más relacionados a síntomas de hiperactividad (Sonuga-Barke, 2002).

Van Meel, Oosterlaan, Heslenfeld y Sergeant (2005) pusieron a prueba la hipótesis sobre el déficit motivacional como una explicación para el TDAH, utilizando un paradigma motor temporal. Sin embargo, los resultados no apoyaron esta hipótesis, ya que tanto niños/as con TDAH como controles se beneficiaron igualmente del reforzamiento y el coste de respuesta. Al igual que en el caso de las funciones ejecutivas, la aversión al refuerzo demorado ha demostrado no ser ni necesaria ni suficiente para el diagnóstico de TDAH (Sonuga-Barke et al., 2008). Es decir, no todas las personas con TDAH presentan esta característica y no todas las personas con esta aversión tienen TDAH.

3.2.3. Teoría de regulación de estado

La teoría de regulación de estado propone que el TDAH no está relacionado con dificultades en atención o inhibición de respuesta per se, sino con la escasa regulación del estado (fisiológico). Esta teoría se basa, en parte, en hallazgos que muestran que la ejecución de niños/as con TDAH en tareas de aprendizaje, memoria o vigilancia es mejor cuando los estímulos son presentados de forma rápida. Sin embargo, cuando el ritmo de presentación de estímulos es lento, la ejecución empeora, sugiriendo que

estos/as niños/as son fácilmente llevados/as hacia un estado de baja activación (Van der Meere, Marzocchi y De Meo, 2005).

3.2.4. La necesidad de búsqueda de otros endofenotipos

Aunque los estudios neuropsicológicos han demostrado que los déficits en funciones ejecutivas están asociados al TDAH, éstos no constituyen una característica ni necesaria ni suficiente para el diagnóstico de este trastorno (Sonuga-Barke, Sergeant, Nigg y Willcutt, 2008). En otras palabras, no todas las personas con TDAH tienen déficits en funciones ejecutivas, y estas dificultades no implican necesariamente que la persona tenga TDAH. Se trata, por lo tanto, de un trastorno neuropsicológicamente heterogéneo. En una extensa revisión bibliográfica de 83 estudios, Willcutt y colaboradores (2005) hallaron resultados congruentes con esta hipótesis. En efecto, los niños con TDAH presentaron debilidades en distintos dominios relacionados con funciones ejecutivas, tales como inhibición de respuesta, vigilancia, memoria de trabajo y distintas medidas de planificación.

Aun así, estos déficits en funciones ejecutivas no resultaron ser ni necesarios ni suficientes en todas las personas con TDAH, sino un componente más del complejo sistema neuropsicológico que subyace al trastorno. Nigg, Willcutt, Doyle y Sonuga-Barke (2005c) encontraron un subgrupo de niños/as con TDAH que no mostraban dificultades en ninguna de las tareas que implicaban funciones ejecutivas. Además, un patrón de severa disfunción sólo fue observado en una minoría de niños/as con TDAH. De acuerdo con estos resultados, Barkley, Edwards, Laneri, Fletcher y Metevia (2001) mostraron que personas con TDAH presentan déficits en atención y procesamiento temporal, en comparación con controles. Sin embargo, no necesariamente presentan

déficits en inhibición, memoria de trabajo o fluidez. Las personas con TDAH muestran problemas en tareas que implican y tareas que no implican componentes de funciones ejecutivas (Rhodes, Coghill y Matthews, 2005).

Por otra parte, los problemas en función ejecutiva no parecen ser específicos del TDAH. Existe evidencia de la existencia de déficits en funciones ejecutivas en diferentes trastornos psiquiátricos, tales como el trastorno de conducta (Morgan y Lilienfeld, 2000) o el autismo de alto funcionamiento (Geurts, Verte, Oosterlaan, Roeyers y Sergeant, 2004). Nigg y Casey (2005b) concluyeron la necesidad de modelos de desarrollo y procesamiento cognitivo más integradores.

3.3. La variabilidad intrasujeto como endofenotipo para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Los resultados de numerosas observaciones clínicas y neuropsicológicas han destacado la presencia de elevada variabilidad intrasujeto en personas con TDAH. En esta línea, Castellanos y Tannock (2002b) enfatizaron que las personas con TDAH tienden a mostrar un comportamiento muy variable y “consistentemente inconsistente”. Teniendo en cuenta estas observaciones, se propuso que la elevada variabilidad intrasujeto debía ser examinada como un posible fenotipo cuantitativo del TDAH. Una forma de medir esta variabilidad se basa en el análisis de tiempos de respuesta en tareas informatizadas. Una mayor variabilidad implicaría la existencia de tiempos de respuesta largos y tiempos de respuesta cortos ante una misma tarea, mostrando una escasa estabilidad de tiempos y una alta desviación típica en las medidas. Esto implica que las personas con TDAH no son siempre rápidas o siempre lentas en sus respuestas, sino que a veces son rápidas y a veces son lentas, variando mucho los tiempos.

El aumento de la variabilidad parece reflejar que, aunque los/as niños/as con TDAH pueden prestar atención, tienden a mostrar lapsus de atención más frecuentes que niños/as de desarrollo normal. Esta variabilidad proporciona un índice objetivo y cuantitativo que ha demostrado ser estable en el tiempo y significativamente hereditario (Kuntsi y Stevenson, 2001b), siendo posiblemente útil en análisis genéticos moleculares (Bellgrove et al., 2007).

Sin embargo, aún no hay acuerdo sobre la presencia de variabilidad únicamente en personas con TDAH. La inconsistencia en medidas de tiempos de respuesta en tareas no parece ser específica de niños/as con TDAH, ya que también ha sido observada en niños/as con trastornos disruptivos (Scheres, Oosterlaan y Sergeant, 2001), tal como el trastorno negativista desafiante. Varios estudios han hallado respuestas lentas en personas con TDAH y trastorno de conducta (Schachar y Tannock, 1995) o trastorno negativista desafiante (Scheres et al., 2001), pero no en grupos de puro trastorno de conducta o puro trastorno negativista desafiante. Es posible que la variabilidad intrasujeto esté también asociada a otros diagnósticos y condiciones, tales como la demencia o el envejecimiento normal.

Por otra parte, la perspectiva de variabilidad intrasujeto como marcador objetivo del TDAH ha sido apoyada por numerosos investigadores y estudios (Castellanos et al., 2005). La variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta es un fenómeno omnipresente en el TDAH, y ha sido observada en un amplio rango de tareas conductuales y neuropsicológicas (Kuntsi, Oosterlaan, y Stevenson, 2001), incluyendo tareas simples de elección de respuesta (Leth-Steensen et al., 2000) y en actividades de la vida diaria

(Fried et al., 2006). Los distintos subgrupos de TDAH parecen diferenciarse en patrones de variabilidad, observándose que el subtipo combinado presenta en algunas tareas mayor variabilidad de respuesta que el subtipo de inatención (Mullins, Bellgrove, Gill y Robertson, 2005), pero aún son necesarios más estudios de investigación para obtener conclusiones.

En comparación con otras medidas, la variabilidad intrasujeto muestra una relación más significativa con el TDAH que los déficits en funciones ejecutivas (Hervey et al., 2006) y la aversión al refuerzo demorado, mostrando mejor efecto discriminativo entre personas con TDAH y personas sin este trastorno (Kuntsi, Oosterlaan y Stevenson, 2001a). Rubia y colaboradores (2007) hallaron que la variabilidad de respuesta discriminó a los/las niños/as con TDAH mejor que medidas específicas de tarea, tales como control inhibitorio motor, estimación temporal y atención sostenida. En línea con estos resultados, Klein y colaboradores (2006) hallaron que la variabilidad en tiempo de respuesta en cuatro tareas cognitivas (Test de Rendimiento Continuo, una tarea Go-NoGo, una Tarea de Señal de Stop y tareas “N-back”) constituía un factor único en niños/as con TDAH. Independientemente de la tarea, medidas de variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta demostraron ser uno de los mejores discriminadores para el diagnóstico de TDAH.

Utilizando un paradigma motor temporal, Van Meel y colaboradores (2005) pusieron a prueba la hipótesis sobre el déficit motivacional como una explicación para el TDAH. Paralelamente, registraron datos de tiempos de respuesta. Los resultados del estudio no mostraron diferencias entre controles y niños/as con TDAH con respecto al efecto del reforzamiento y coste de respuesta. Sin embargo, los/las niños/as con TDAH

se diferenciaron del resto debido a un patrón de intervalos de tiempo significativamente más variables e imprecisos. Otros estudios con un paradigma motor temporal han destacado las dificultades y la variabilidad de respuesta de niños/as con TDAH en este tipo de tareas. Rubia, Noorloos, Smith, Gunning y Sergeant (2003) observaron una elevada variabilidad en sincronización y anticipación sensoriomotora en niños/as con TDAH con respecto a niños/as controles. La administración continuada de metilfenidato redujo estas dificultades y variabilidad. Se ha encontrado también una velocidad altamente variable en conductas que implican preparación de coordinación visomotora (Hurks et al., 2005). En tareas de evaluación neuromotora, la variabilidad ha mostrado ser mejor predictora de TDAH que medidas puras de velocidad motora (Steger et al., 2001).

Leth-Steensen y colaboradores (2000) mostraron, además de la importancia de la variabilidad, que los individuos con TDAH presentaban un mayor número de tiempos de respuesta largos en tareas cognitivas. Es decir, la cantidad de tiempos de respuesta anormalmente largos era mayor en personas con TDAH. Estos autores destacaron la importancia de analizar la secuencia de tiempos de respuesta y prestar atención al patrón de variabilidad, no sólo a la dimensión de ésta. Para ello, se sugirió que la distribución ex-Gauss podría representar la medida más sensible de tiempos de respuesta en niños/as con TDAH. Esta distribución permite analizar datos ensayo por ensayo para discriminar la variabilidad que se limita a tiempos de respuesta largos de la variabilidad general de toda la distribución. El modelo ex-Gauss es una combinación del modelo de Gauss (normal) y una distribución exponencial, de la cual la última porción da lugar a la desviación positiva de la curva de distribución y representa los tiempos de respuesta largos. El modelo permite estimar tres parámetros: (μ) la media del componente

normal, (σ) la desviación típica del componente normal y (τ), una medida del componente exponencial (es decir, el grado de desviación positiva o tamaño de la cola). Leth-Steensen y colaboradores hallaron que los/las niños/as con TDAH no se diferenciaban de los controles en términos de su tiempos de respuesta y su variabilidad en tiempos de respuesta usando la curva normal, ni los componentes μ o σ del modelo ex-Gauss. Sin embargo, se diferenciaban en la medida τ , que indicaba una desviación positiva en la distribución y tiempos de respuesta excesivamente largos más frecuentes. Leth-Steensen y colaboradores concluyeron que los/las niños/as con TDAH tienden a mostrar un alto número de tiempos de respuesta anormalmente largos, lo cual puede reflejar lapsus atencionales periódicos, en lugar de una inhabilidad general para responder rápidamente. Esto implica que las respuestas son a veces rápidas o normales, pero que la cantidad de respuestas lentas es mayor.

Hervey y colaboradores (2006) hallaron resultados consistentes con los de Leth-Steensen y colaboradores (2000) utilizando una tarea de atención sostenida. Sus resultados mostraron que los/las niños/as con TDAH respondían de manera más lenta y más variable que los controles de desarrollo normal, como era reflejado por la media de tiempos de respuesta y de desviación típica de tiempos de respuesta en la distribución de Gauss. Además, observaron que estos/as niños/as eran más lentos en sus respuestas asociadas con la porción de desviación positiva de la curva ex-Gauss (τ). Estos hallazgos parecen sugerir que la curva ex-Gauss podría tener una forma más precisa para representar los tiempos de respuesta que la distribución normal.

Por otra parte, resultados de otros estudios muestran que los/las niños/as con TDAH no sólo se diferencian en sus respuestas lentas (Ridderinkhof, Scheres,

Oosterlaan y Sergeant, 2005). Williams, Strauss, Hultsch, Hunter y Tannock (2007) hallaron que niños/as con TDAH, mostraron mayor variabilidad en la porción rápida (respuestas rápidas) de la distribución de tiempos de respuesta que los controles. Sólo en los casos en que presentaban diagnóstico comórbido de dificultades en la lectura, los participantes con TDAH mostraban más variabilidad en la porción lenta de la distribución que los controles. Estos resultados contradicen la predicción que habría sido hecha a partir de los análisis de distribución de Leth-Steensen y colaboradores (2000) y enfatizan la necesidad del análisis distribucional para el análisis del comportamiento.

En resumen, la búsqueda de endofenotipos del TDAH refleja el interés por encontrar medidas objetivas que medien la relación entre factores causales de riesgo, patofisiología y síntomas observables. Los primeros endofenotipos propuestos fueron los déficits en funciones ejecutivas, destacando los problemas de inhibición y memoria de trabajo. Sin embargo, estos déficits no son una característica ni necesaria ni suficiente para el diagnóstico del TDAH (Sonuga-Barke et al., 2008). Es decir, no todas las personas con TDAH presentan déficits en funciones ejecutivas, y estas dificultades no implican necesariamente presentar un TDAH. Como alternativa, se ha propuesto la teoría de la disfunción motivacional y de regulación de estado.

Otra propuesta de endofenotipo con evidencia científica es la elevada variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta, la cual ha mostrado una relación más significativa con el TDAH que los déficits en funciones ejecutivas (Hervey et al., 2006) y la aversión al refuerzo demorado (Kuntsi et al., 2001a). El análisis de la distribución de tiempos de respuesta muestra que la variabilidad no se produce de forma aleatoria,

sino siguiendo patrones específicos. El hallazgo de mecanismos cerebrales que sigan el mismo patrón de activación reforzaría la relación entre esta variabilidad y mecanismos cerebrales subyacentes, apoyando así la propuesta de la elevada variabilidad intrasujeto como endofenotipo para el TDAH. Esto explica el creciente interés por el estudio de los ritmos de activación cerebral y su relación con medidas de variabilidad intrasujeto.

IV. RELACIÓN ENTRE LOS RITMOS BIOLÓGICOS Y MECANISMOS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

4.1. Introducción

La propuesta de la variabilidad intrasujeto como endofenotipo del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) derivó en nuevos intereses de investigación, como la búsqueda de la relación entre la variabilidad y procesos fisiológicos subyacentes. Encontrar mecanismos cerebrales que expliquen esta inconsistencia en tiempos de respuesta apoyaría la hipótesis de la variabilidad como fenómeno intermediario entre conducta observable y funcionamiento cerebral. Se ha sugerido una posible implicación de circuitos del lóbulo frontal, ya que se ha encontrado alta variabilidad intrasujeto en casos que requieren regulación atencional e implicación del lóbulo frontal, como en personas de alta edad (West, Murphy, Armilio, Craik y Stuss, 2002), traumatismo cerebral (Stuss, Murphy, Binns y Alexander, 2003) o esquizofrenia (Schwartz et al., 1989).

Una metodología para analizar la relación entre variabilidad y funcionamiento cerebral es comprobar si esta variabilidad se produce de manera aleatoria o siguiendo patrones específicos relacionados con mecanismos cerebrales. Para ello, es útil el estudio de la actividad cerebral en estado de reposo, el cual proporciona un nuevo enfoque para examinar diferencias individuales (Buckner y Vincent, 2007) y se ha visto

alterado en TDAH. Diversos estudios han observado la presencia de fluctuaciones de activación cerebral en estado de reposo (Biswal, Yetkin, Haughton y Hyde, 1995) y han tratado de analizar la relación entre estas oscilaciones y el TDAH.

4.2. Las oscilaciones en la actividad cerebral

Existen numerosas oscilaciones en la actividad cerebral de todas las especies, variando entre oscilaciones muy lentas con períodos de decenas de segundos a oscilaciones muy rápidas, con frecuencias que exceden los 1000 Hz (Bullock, 1997). Estas fluctuaciones dependen del estado de comportamiento y van variando en los ciclos de sueño y vigilia. Las oscilaciones más descritas son las presentes en bandas de frecuencia acordadas de forma arbitraria a nivel internacional: delta (0.1-3.5 Hz), theta (4-7.5 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (14-30 Hz) y gamma (> 30 Hz; The International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1974). Además de estas oscilaciones, Penttonen y Buzsáki (2003) usaron técnicas de resonancia magnética funcional y describieron diferentes bandas de frecuencia en la activación cerebral, correspondientes a oscilaciones lentas: Slow 4 (con período de 15-40 s. [0.02-0.06 Hz]), Slow 3 (con período de 5-15 s. [0.06-0.2 Hz]), Slow 2 (con período de 2-5 s. [0.2-0.5 Hz]) y Slow 1 (con período de 0.7-2 s. [0.5-1.5 Hz]). La Tabla 4.1 resume los distintos tipos de oscilaciones descritos.

Tabla 4.1 Tipos de oscilaciones

Nombre	Frecuencia (Hz)	Rango de período (s. o ms.)
Slow 4	0.02-0.06	15-40 s.
Slow 3	0.06-0.2	5-15 s.
Slow 2	0.2-0.5	2-5 s.
Slow 1	0.5-1.5	0.7-2 s.
Delta	1.5-4	0.25-0.7 s.
Theta	4-10	100-250 ms.
Spindle	10-30	30-100 ms.
Gamma	30-80	10-30 ms
Fast	80-200	4-10 ms.
Ultra fast	200-600	1-4 ms.
Bandas de frecuencia propuestas para describir la activación cerebral. Adaptado de Penttonen y Buzsáki (2003). Natural logarithmic relationship brain oscillators. <i>Thalamus & Related Systems</i> , 2, 145-152.		

Las diferentes bandas de frecuencia parecen ser generadas por mecanismos diferentes e independientes, presentando distintas funciones. En general, las fluctuaciones lentas implican zonas neuronales más amplias, mientras que las rápidas son más localizadas (Contreras y Llinás, 2001).

4.3. La actividad cerebral espontánea: el “*default mode network*”

El estudio de las oscilaciones cerebrales se ha centrado principalmente en momentos activos de vigilia o en el sueño. Sin embargo, también se han observado fluctuaciones espontáneas de activación (en estado de reposo) que siguen ritmos específicos en ciertos sistemas neuro-anatómicos, tales como el sistema somatomotor (Biswal et al., 1995). Biswal y colaboradores (1995) observaron que este tipo de fluctuaciones son de baja frecuencia y corresponden a circuitos neuroanatómicos integrados, funcionalmente específicos y ampliamente distribuidos. Estas oscilaciones parecen surgir de procesos metabólicos durante el reposo, son independientes de

procesos respiratorios y proporcionan sincronización entre redes cerebrales. En cuanto a la atención, los estudios clásicos se han centrado principalmente en el análisis de habilidades de atención durante actividades dirigidas a metas o durante el procesamiento de información. Sin embargo, se han estudiado poco los procesos relacionados con lapsus atencionales o los estados de atención asociados a momentos de descanso, relajación o introspección (Jack y Roepstorff, 2002).

En los últimos años, la situación parece estar cambiando. Raichle y colaboradores (2001) identificaron un grupo de áreas cerebrales organizadas que están activas en estado de reposo, siguiendo un ritmo muy uniforme de actividad, con oscilaciones lentas periódicas en cuanto a consumo de oxígeno y riego sanguíneo. Estos hallazgos sugieren que el cerebro de una persona que aparentemente está en estado de reposo (es decir, sin estar expuesto a una actividad cognitiva externa) en realidad está desarrollando patrones de actividad espontánea que pueden estar relacionados con funciones cognitivas específicas (De Luca et al., 2006). Una de las redes que se activan en estado de reposo es el “*default mode network*”, que está sincronizado por oscilaciones espontáneas de muy baja frecuencia (< 0.1 Hz; De Luca, Beeckman, De Stefano, Matthews y Smith, 2006; Raichle et al., 2001). Esta red muestra elevada actividad en estado de reposo, la cual es suprimida durante la realización de tareas que implican demandas de atención.

La actividad del “*default mode network*” implica dos redes anticorrelacionadas (Fox et al., 2005). Durante actividad focalizada y dirigida a meta, se activa la red de tarea positiva (corteza prefrontal dorsolateral, corteza inferior parietal y área motora suplementaria). Esta activación implica que las oscilaciones lentas periódicas del estado

de reposo disminuyen y son reemplazadas por actividad cerebral más específicamente relacionada con la tarea, caracterizada por patrones de baja amplitud y desincronizados (Buzsáki y Draguhn, 2004). El conjunto de áreas activo en estado de reposo (red de tarea negativa) es conocido como “*default mode network*” e incluye la corteza prefrontal ventral medial, la corteza cingulada posterior y el precuneus (Raichle et al., 2001). Normalmente, estas regiones se desactivan durante tareas dirigidas a metas, reflejando posiblemente la autorreflexión, planificación de futuro o el pensamiento interno. Estos procesos pueden ser entendidos como “pensamientos independientes de estímulo” y parecen ser incompatibles con tareas dirigidas a metas, suponiendo una posible fuente de interferencia. Es decir, si esta actividad “de reposo” aparece durante la realización de una tarea, puede dar lugar a lapsus de atención. En esta línea, un estudio de Mason y colaboradores (2007) mostró una asociación entre activación del “*default mode network*” y verbalización de experiencias subjetivas de “dar vueltas a la cabeza” por parte de los participantes. Apoyando también esta idea, Gould, Brown, Owen, Bullmore y Howard (2006) observaron que la desactivación del “*default mode network*” estaba relacionada con la dificultad de la tarea, sugiriendo una mayor supresión de “pensamientos independientes de tarea” cuando el participante es expuesto a tareas que requieren más esfuerzo.

Debido al interés por analizar redes neuronales distribuidas con amplias conexiones funcionales, Margulies y colaboradores (2007) describieron la actividad heterogénea de la corteza cingulada anterior, que muestra conectividad funcional en estado de reposo. Según estos autores, puntos rostrales inferiores en la corteza cingulada anterior mantienen redes positivamente correlacionadas con regiones límbicas y paralímbicas implicadas en procesos afectivos (amígdala, hipocampo, corteza prefrontal

ventromedial, corteza cingulada posterior). Puntos caudales muestran correlaciones positivas con regiones frontoparietales implicadas en procesos sensoriomotores. Puntos intermedios muestran correlaciones positivas con regiones prefrontales asociadas con funciones cognitivas superiores (memoria de trabajo, control cognitivo). También se han observado redes de correlación negativa. Específicamente, puntos rostrales de la corteza cingulada anterior mantienen correlación negativa con redes como el “*default mode network*”, mientras que puntos dorsales caudales de la corteza cingulada anterior tienen relación negativa con redes atencionales frontoparietales.

4.4. Relación entre la activación cerebral espontánea y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Uno de los primeros hallazgos que apoyaba el interés por la relación entre ritmos intrínsecos cerebrales y el TDAH fue la observación, a través de mecanismos electrofisiológicos, de actividad cerebral espontánea en ganglios basales de ratas (Ruskin et al., 2001). Esta actividad espontánea (en estado de reposo) se encuentra en el rango 0.028-0.05 Hz y es modulada por metilfenidato, el cual reduce este tipo de oscilaciones de baja frecuencia y es el fármaco de principal uso para el tratamiento del TDAH.

Junto a estas observaciones surgieron los hallazgos resumidos en el apartado anterior, los cuales muestran que la actividad cerebral parece estar regulada por redes anticorrelacionadas de tarea positiva o tarea negativa (actividad independiente de estímulo). Fox y colaboradores (2005) destacan que la actividad espontánea de baja frecuencia del “*default mode network*”, aunque suele desactivarse durante la realización de tareas, podría suponer una fuente de interferencia que provoque patrones de déficit

de atención durante la realización de tareas. Basándose esta idea, Sonuga-Barke y Castellanos (2007) y Castellanos y colaboradores (2008) propusieron la hipótesis de la interferencia del “*default mode network*”. Esta hipótesis expone que la actividad espontánea de baja frecuencia del “*default mode network*”, que normalmente se atenúa durante tareas dirigidas a metas, puede a veces persistir o reaparecer durante la realización de tareas hasta tal punto que compita con la actividad de la red dirigida a tareas, dando lugar a lapsus atencionales y déficits en la ejecución. Es decir, la variabilidad en las respuestas en TDAH puede estar relacionada con una sincronización disfuncional en el “*default mode network*” o en las interacciones entre esta red y las regiones dirigidas a tareas.

Diversos estudios parecen apoyar esta hipótesis. Durante escáners de neuroimagen en estado de reposo, los participantes controles sanos muestran una relación negativa entre actividad en la corteza cingulada anterior (activa durante la realización de tareas) y componentes posteriores del “*default-mode network*” (Castellanos et al., 2008). Es decir, en estado de reposo, deja de actuar la corteza cingulada anterior pero se activan zonas posteriores del “*default-mode network*”, siendo a la inversa durante la realización de tareas. Sin embargo, las personas con TDAH muestran disminución en conectividad entre la corteza cingulada posterior/precuneus y regiones que se activan ante tareas, tales como la corteza prefrontal. Esta menor conectividad hace que el “*default mode network*” siga activo durante la realización de tareas, lo cual puede provocar que las oscilaciones lentas del estado de reposo interfieran en la realización de la tarea y, por lo tanto, causen lapsus periódicos de atención (Sonuga-Barke y Castellanos, 2007). La atenuación deficiente del componente

de tarea negativa del *default mode network* se ha asociado con peor rendimiento en la tarea.

Estas observaciones han promovido el interés por la búsqueda de correlatos conductuales que reflejen estos déficits en la actividad del “*default mode network*”. La investigación ha mostrado anormalidades en el funcionamiento del “*default mode network*” y condiciones como el TDAH (Tian et al., 2006), la enfermedad de Alzheimer (Buckner et al., 2005) y la esquizofrenia (Liang et al., 2006). La variabilidad intrasujeto es también elevada en estas condiciones, lo cual sugiere una relación entre esta variabilidad y la actividad en el “*default mode network*”. Un estudio de Weissman, Roberts, Visscher y Woldorff (2006) apoya esta hipótesis, indicando la relevancia del análisis de la actividad del “*default mode network*” para el estudio de la variabilidad intrasujeto. En su estudio, Weissman y colaboradores (2006) mostraron que, en participantes sanos, la insuficiente supresión del “*default mode network*” está asociada con los lapsus atencionales, medidos como tiempos de respuesta más largos y variables. Estos lapsus atencionales también están asociados con escasa activación de las zonas cerebrales dirigidas a tareas, como la corteza prefrontal, visual y cingulada. Por otra parte, en población clínica con elevada variabilidad intrasujeto la distribución de tiempos de respuestas se caracteriza por la presencia de un alto número de tiempos de respuestas anormalmente largos, reflejando lapsus atencionales (Hervey et al., 2006; Leth-Steensen et al., 2000).

Kelly, Uddin, Biswal, Castellanos y Milham (2008) evaluaron el impacto de la relación entre el “*default mode network*” y las redes neuronales dirigidas a tareas sobre la conducta. Los resultados muestran que una fuerte correlación negativa entre estas

áreas está asociada con tiempos de respuesta más homogéneos, mientras que una correlación más débil está asociada a mayor variabilidad en tiempos de respuesta. En la misma línea, Fassbender y colaboradores (2009) usaron tareas con distintos niveles de demandas cognitivas, observando que, en sujetos sanos, la supresión de actividad del “*default mode network*” era mayor a medida que el nivel de demanda aumentaba. Sin embargo, este patrón no estuvo presente en personas con TDAH, las cuales además mostraron mayor variabilidad intra-individual en sus tiempos de respuesta. Se halló una relación positiva entre nivel de variabilidad intra-individual y dificultad para suprimir la actividad de corteza medial prefrontal y corteza posterior cingulada/precuneus.

Estas asociaciones sugieren que la elevada variabilidad intrasujeto podría ser un correlato conductual de la conexión disfuncional del “*default mode network*”. Como se ha comentado, Ruskin y colaboradores (2001) observaron que las oscilaciones en actividad espontánea en ganglios basales de ratas se encontraba en un rango de 0.028-0.05 Hz y era modulada por metilfenidato, el principal fármaco utilizado en el TDAH. Para apoyar la hipótesis de la variabilidad como correlato de la actividad del “*default mode network*”, se planteó el interés por analizar los patrones de oscilación en las secuencias de tiempos de respuesta, sugiriendo que siguen fluctuaciones similares al “*default mode network*” (0.028-0.05 Hz).

Al mismo tiempo, la relación entre conducta (variabilidad en respuestas) y mecanismos neuronales podría también tener un correlato genético. El aumento de la variabilidad en tiempos de respuesta ha sido asociado con la presencia de dos o más copias del alelo 10 repetido en la región del gen transportador de la dopamina DAT1

(Bellgrove y colaboradores, 2005) y la falta del alelo 7 repetido del gen receptor de la dopamina D4 (DRD4; Johnson et al., 2008).

A modo de resumen, tras la observación de la elevada variabilidad en TDAH, surgió el interés por comprobar si esta variabilidad tiene un correlato biológico subyacente. En estudios con resonancia magnética funcional, se han hallado oscilaciones espontáneas cerebrales (en estado de reposo) que siguen ritmos de oscilación de baja frecuencia y que muestran un funcionamiento anormal en TDAH. Este tipo de oscilaciones se dan en el conocido como “*default mode network*” (Fox, Snyder, Zacks y Raichle, 2006), una red neuronal activa en momentos de reposo que parece mostrar un funcionamiento alterado en personas con TDAH. A diferencia de lo observado en controles sanos, en personas con TDAH el “*default mode network*” muestra actividad durante actividades dirigidas a meta. Este hallazgo ha sido propuesto como posible mecanismo cerebral implicado en lapsus atencionales característicos del TDAH (Castellanos et al., 2008). Estas observaciones sugieren una posible relación entre fluctuaciones lentas de ritmos biológicos y mecanismos patofisiológicos del TDAH, que a su vez parecen tener un correlato genético. En esta línea, se ha planteado la búsqueda de posibles correlatos conductuales de estas oscilaciones de baja frecuencia. Para ello, se utilizan técnicas de análisis de frecuencia, las cuales permiten analizar si los patrones en la variabilidad de tiempos de respuesta siguen el mismo patrón de oscilaciones que los ritmos cerebrales espontáneos.

V. TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE FRECUENCIAS

5.1. Introducción

Como se ha comentado en el capítulo anterior, se han observado redes neuronales que se activan ante la realización de tareas y redes que se activan en estado de reposo, como el “*default mode network*”, que está regulado por oscilaciones de baja frecuencia. En personas de desarrollo normal, el “*default mode network*” deja de funcionar durante la actividad dirigida a metas. En contraste, en personas con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), esta red neuronal muestra elevada actividad durante la realización de tareas. Esto parece producir oscilaciones de baja frecuencia durante la actividad dirigida a metas en personas con TDAH, lo cual podría verse reflejado en la conducta en forma de lapsus atencionales o elevada variabilidad (tiempos de respuesta a veces cortos, pero otras veces muy largos).

Con estas observaciones, ha crecido el interés por analizar el correlato biológico de la variabilidad en tiempos de respuesta. Se ha sugerido que esta variabilidad podría presentar el mismo patrón de oscilaciones que las fluctuaciones cerebrales presentes en el “*default mode network*”, reflejando la dificultad para inhibir esta red en momentos de realización de tareas en personas con TDAH. Para comprobar esta hipótesis, se requieren técnicas matemáticas que permitan describir el patrón de oscilaciones, como las técnicas de análisis de frecuencias. A través de este tipo de análisis se pretende analizar la variabilidad en tiempos de respuesta en tareas informatizadas, para determinar si sigue patrones similares a los ritmos cerebrales espontáneos. Esto apoyaría la hipótesis de la variabilidad en tiempos de respuesta como endofenotipo del

TDAH, ya que enlazaría una conducta observable con procesos fisiológicos subyacentes.

5.2. La técnica del análisis de frecuencias

El análisis de frecuencias permite analizar cuánto de cada frecuencia hay en una señal. Es decir, descompone una señal, como una serie de tiempos de respuesta, e informa sobre la potencia de cada banda de frecuencias, reflejando cuánto de la señal yace en cada frecuencia. La frecuencia es una magnitud que mide el número de repeticiones por unidad de tiempo de cualquier fenómeno o suceso periódico. El período es la duración de un ciclo en un fenómeno que se repite. De esta forma, la frecuencia informa sobre cuántas veces se produce un ciclo de un fenómeno en una unidad de tiempo determinada, mientras que el período indica la duración de este ciclo. Por lo tanto, el período es inverso a la frecuencia: $\text{período} = 1/\text{frecuencia}$. Para procesos cíclicos, tales como rotaciones, oscilaciones u ondas, la frecuencia se define como número de ciclos, o períodos, por unidad de tiempo. En el Sistema Internacional de Unidades, la unidad básica de la frecuencia es el hercio (Hz). Por ejemplo, 1 Hz significa que un fenómeno se repite una vez por segundo, 2 Hz es dos veces por segundo y así sucesivamente.

Normalmente, la mayoría de las cosas que percibimos directamente (señales, imágenes, velocidad de fluidos...) se representan como funciones en espacio o tiempo (gráficos de dominio tiempo). Sin embargo, en muchos casos tiene más sentido el contenido de la función de frecuencia. A través de operaciones matemáticas llamadas “*transform*” o “transformadas”, una función o señal puede ser convertida entre los dominios de tiempo y frecuencia (Mohlenkamp y Pereyra, 2006). De esta manera, es posible pasar del dominio tiempo al dominio frecuencia y viceversa. Ejemplo de ello es

la técnica de Transformada de Fourier (*Fourier Transform*), que descompone una función o señal periódica en la suma de funciones de oscilación más simples y más fáciles de entender, llamadas senos y cosenos o exponenciales complejos. La función resultante describe cuánto hay de cada componente (pieza básica) en la función original. Es decir, informa sobre la potencia de cada banda de frecuencias dentro de una señal. El análisis de Fourier fue introducido por Joseph Fourier (1768-1830).

Por lo tanto, cualquier señal periódica puede ser representada como una suma de oscilaciones suaves: senos y cosenos (Hubbard, 1998). La amplitud (longitud de ondas) de cada oscilación está determinada por coeficientes que multiplican estos senos y cosenos. La conversión de una función en sus coeficientes Fourier es llamada “análisis”, mientras que la reconstrucción de una función desde sus coeficientes es conocida como “síntesis”. De esta manera, podemos reconstruir la función original a partir de las series Fourier, sin perder información al pasar de un lenguaje a otro.

Sin embargo, la técnica de Transformada de Fourier presenta el problema de tiempo. Aunque ofrece información sobre cuánto (potencia) de cada frecuencia contiene una señal, no proporciona información sobre cuándo (en qué momento) se emiten esas frecuencias (Hubbard, 1998). La información de un momento concreto queda dispersa en todas las frecuencias, siendo casi imposible de interpretar. La falta de interpretación sobre el tiempo hace que la Transformada de Fourier sea vulnerable a errores, ya que la información de una parte de la señal (sea correcta o incorrecta) se extiende a toda la serie.

Para solucionar el problema del tiempo, se propone el análisis de Fourier por ventanas, que estudia las frecuencias de una señal segmento por segmento (Hubbard, 1998). Cada ventana es una pequeña parte de la curva. Metafóricamente, la técnica

consiste en mantener fijo el tamaño de una ventana e ir rellenándolo con oscilaciones de distintas frecuencias, para realizar el análisis de Fourier. Sin embargo, las ventanas son discontinuas. Introducir discontinuidad en una señal periódica puede ocasionar artefactos (Mohlenkamp y Pereyra, 2006).

Ante esta problemática, Jean Morlet introduce en 1982 un nuevo tipo de análisis que proporciona información sobre espacio y tiempo (Mohlenkamp y Pereyra, 2006). Morlet mantiene constante el número de oscilaciones en la ventana, proponiendo variar el ancho de la ventana, comprimiéndolo y descomprimiéndolo como un acordeón. Cuando la onda se estrecha desde arriba y abajo, las oscilaciones se estrechan (se aplanan), disminuyendo así su frecuencia. Cuando la onda se comprime por los laterales, las oscilaciones se comprimen también, produciendo altas frecuencias.

El término original francés “ondelette”, ha sido traducido al inglés como “*wavelet*”, y también al castellano como óndulas, ondículas, ondeletas u onditas. Una óndula o wavelet es una función matemática usada para descomponer una función o señal continua de tiempo en sus diferentes componentes. A cada componente, se asocia un rango de frecuencias. La Transformada de *Wavelets* (*Wavelet Transform*) es la representación de una función por *wavelets*. Estas óndulas o *wavelets* son versiones trasladadas y dilatadas (óndulas hijas) de una onda finita (denominada óndula madre).

A diferencia con el análisis de Fourier, la técnica de Transformada de *Wavelets* aporta información de tiempo y de frecuencia, mientras que la Transformada de Fourier sólo proporciona una representación de frecuencias. El análisis con *wavelets* ofrece buena resolución temporal y baja resolución frecuencial en eventos de altas frecuencias. Por el contrario, ofrece buena resolución de frecuencias y baja resolución temporal en eventos de bajas frecuencias.

5.3. Uso de técnicas de análisis de frecuencias en mecanismos cerebrales

Castellanos y colaboradores (2005) propusieron el uso de técnicas de análisis de frecuencias para analizar la distribución de los tiempos de respuesta. Este tipo de técnicas matemáticas, tales como la Transformada de Fourier y la Transformada de *Wavelets*, permite describir los patrones de variabilidad en tiempos de respuesta, mostrando si las secuencias de tiempos de respuesta varían de forma aleatoria u oscilan siguiendo patrones de frecuencias específicas. A través de estas técnicas, se puede medir en qué grado existen ciertos patrones periódicos en secuencias de tiempos de respuesta. El examen de las características de frecuencia de la variabilidad en tiempos de respuesta podría proporcionar medios para conectar esta medida cognitiva con procesos neurológicos subyacentes (Castellanos et al., 2005). En concreto, se pretende analizar si los patrones de oscilación en tiempos de respuesta son similares a los observados en patrones específicos de activación neuronal.

La importancia del análisis de distribución en tiempos de respuesta ha sido enfatizada por estudios que han utilizado tareas basadas en el *Eriksen Flanker*, una tarea que implica inhibición de respuesta (Ridderinkhof, Scheres, Oosterlan y Sergeant, 2005). En esta tarea, se presenta en la pantalla del ordenador una flecha horizontal rodeada por cuatro flechas que apuntan en la misma dirección (ensayos congruentes) o en dirección contraria (ensayos incongruentes). En otras ocasiones, la flecha central está rodeada por rectángulos (ensayos neutros). Al participante se pide que, pulsando la tecla de la izquierda o la de la derecha, indique en qué dirección apunta la flecha central. Utilizando una versión del *Eriksen Flanker*, Castellanos y colaboradores (2005) aplicaron técnicas de Transformada de Fourier para analizar la secuencia de tiempos de respuesta. Los resultados mostraron que la potencia de las oscilaciones de tiempos de

respuesta centradas a una banda específica de baja frecuencia era mayor para niños con TDAH, en comparación con niños controles. En concreto, la potencia era mayor para la banda de frecuencias que oscila entre 0.02 y 0.07 Hz (con centro en 0.05 Hz). El aumento de potencia equivale a una mayor variabilidad en tiempos de respuesta en el rango de frecuencias entre 0.02 y 0.07 Hz. Este aumento de potencia en el grupo de TDAH se normalizó tras la introducción de metilfenidato, pero se mantuvo con el placebo.

Aplicando técnicas de análisis de Fourier, Johnson y colaboradores (2007) mostraron evidencia de mayor variabilidad en bandas de frecuencia específicas entre niños con TDAH que presentaban más dificultades. La Transformada de Fourier también ha permitido observar variaciones en la periodicidad de los lapsus intermitentes de atención en el TDAH en función de la demanda de la tarea (Vaurio, Simmonds y Mostofsky, 2009). Ante una versión “simple” de una tarea Go/No-go, se observó mayor potencia en la banda de frecuencia de 0.027-0.074 Hz en personas con TDAH. Ante la versión compleja, se halló menor potencia en la banda de 0.074-0.202 Hz.

Por otra parte, Ruttimann y colaboradores (1998) señalan la utilidad del uso de Transformada de *Wavelets* en estudios de biomedicina y más concretamente resonancia magnética funcional. Destacan que esta técnica es especialmente indicada cuando no se puede asumir una característica específica en relación a la forma o la localización de la señal o cuando se utiliza un paradigma experimental que implica una patofisiología subyacente desconocida. Usando la Transformada de *Wavelets*, Di Martino y colaboradores (2008) hallaron resultados similares a los encontrados con la Transformada de Fourier. En concreto, confirmaron que los niños con TDAH muestran

significativamente mayor variabilidad en la banda de frecuencias entre 0.027 y 0.073 Hz, y que esta banda de frecuencia predice el diagnóstico de TDAH, siendo más discriminativa que la desviación típica de tiempos de respuesta.

En resumen, el uso de técnicas de frecuencia permite analizar el patrón de variabilidad en tiempos de respuesta en personas con TDAH. Este análisis podría relacionar esta medida cognitiva con procesos neurológicos subyacentes (Castellanos et al., 2005). Estudios recientes han demostrado que la variabilidad en tiempos de respuesta de personas con TDAH sigue patrones similares a la oscilación de actividad cerebral en estado de reposo, pudiendo reflejar la dificultad para inhibir esta red durante la realización de tareas. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de discriminar niños/as con TDAH de controles más allá de medidas como la desviación típica. Además, apoyan la propuesta de la variabilidad en tiempos de respuesta como correlato de mecanismos cerebrales específicos y destacan la importancia del análisis de la distribución de la secuencia de tiempos de respuesta.

VI. A MODO DE RESUMEN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es altamente prevalente en la edad escolar (American Psychiatric Association, 2000). Sin embargo, aún no existen medidas objetivas plenamente aceptadas que ayuden al diagnóstico y que faciliten la conexión entre conductas observables y procesos fisiológicos subyacentes (Castellanos y Tannock, 2002b). El diagnóstico se basa en descripciones de síntomas que son necesariamente subjetivas.

La heterogeneidad en la manifestación del TDAH ha motivado la búsqueda de marcadores objetivos, fiables y dimensionales, denominados “endofenotipos”. Los endofenotipos son constructos cuantificables que median la relación entre funcionamiento fisiológico y síntomas observables (Castellanos y Tannock, 2002b). Como posibles endofenotipos, se han propuesto diversos constructos neuropsicológicos, tales como los déficits en funciones ejecutivas (Willcut et al., 2005) o la disfunción motivacional (Sonuga-Barke, 2002). Sin embargo, estas dificultades parecen no constituir una característica ni necesaria ni suficiente para el TDAH (Sonuga-Barke et al., 2008). Castellanos y Tannock (2002b) señalaron que las personas con este trastorno tienden a mostrar un comportamiento muy variable y propusieron el estudio de la elevada variabilidad intrasujeto como posible endofenotipo. Una medida de variabilidad se basa en el análisis de tiempos de respuesta en tareas informatizadas. Los/as niños/as con TDAH muestran tiempos de respuesta largos y tiempos de respuesta cortos ante una misma tarea. Esto parece reflejar que pueden prestar atención, pero presentan frecuentes lapsus atencionales.

La investigación ha demostrado la existencia de elevada variabilidad intrasujeto en TDAH con una amplia variedad de tareas conductuales y neuropsicológicas (Kuntsi et al, 2001; Leth-Steensen et al., 2000) y se ha sugerido que esta variabilidad podría estar más relacionada con el TDAH que los déficits en funciones ejecutivas (Hervey et al., 2006). La propuesta de la variabilidad intrasujeto como endofenotipo del TDAH derivó en el interés por la búsqueda de la relación entre la variabilidad y procesos fisiológicos subyacentes. En esta línea, se propuso el análisis del patrón de la variabilidad (Leth-Steensen et al., 2000; Castellanos et al., 2005), para determinar si esta variabilidad se produce de manera aleatoria o siguiendo patrones específicos, los cuales podrían estar relacionados con mecanismos cerebrales.

Paralelamente, se han encontrado alteraciones en ritmos de funcionamiento cerebral intrínseco en el TDAH. A través de estudios electrofisiológicos, Ruskin y colaboradores (2001) observaron actividad cerebral espontánea (en estado de reposo) en ganglios basales de ratas. Esta actividad espontánea es de baja frecuencia (0.028-0.05 Hz) y su actividad se reduce por metilfenidato, el fármaco de principal uso para el tratamiento del TDAH.

Junto a estas observaciones, estudios de resonancia magnética funcional han mostrado que la actividad cerebral parece estar regulada por redes anticorrelacionadas de tarea positiva o tarea negativa. Una de las redes de tarea negativa, es decir, activa en estado de reposo, es el “*default mode network*” (Raichle et al., 2001), que está regulado por oscilaciones de baja frecuencia (0.01-0.1 Hz). La actividad de esta red suele atenuarse cuando la persona realiza alguna tarea. Sin embargo, se ha sugerido que en

personas con TDAH la actividad del “*default mode network*” persiste o reaparece durante la realización de tareas dirigidas a metas, pudiendo dar lugar a lapsos atencionales y déficits en la ejecución (Sonuga-Barke y Castellanos, 2007; Castellanos et al., 2008). Es decir, la variabilidad en las respuestas en TDAH puede estar relacionada con una sincronización disfuncional en el “*default mode network*”, cuya actividad no disminuye lo suficiente ante la realización de tareas.

Castellanos y colaboradores (2005) destacaron la importancia de analizar los patrones de oscilación en tiempos de respuesta en personas con TDAH, para determinar si reflejan patrones específicos de activación neuronal. Se planteaba la posibilidad de encontrar en los tiempos de respuesta patrones de oscilación similares a los del “*default mode network*”. Esto podría suponer un correlato conductual que muestre que en personas con TDAH, la actividad del “*default mode network*” continúa durante la realización de tareas.

Para analizar la distribución de los tiempos de respuesta, Castellanos y colaboradores (2005) propusieron el uso de técnicas de análisis de frecuencias. Este tipo de técnicas matemáticas, tales como el análisis de Fourier o de *Wavelets*, permite describir los patrones de variabilidad en tiempos de respuesta, mostrando si las secuencias de tiempos de respuesta varían de forma aleatoria u oscilan siguiendo patrones específicos. Las técnicas de análisis de frecuencias miden en qué grado existen ciertos patrones periódicos en secuencias de tiempos de respuesta. Se proponía comprobar si, en niños/as con TDAH existen patrones de oscilación de baja frecuencia en sus secuencias de tiempos de respuesta, similares a las fluctuaciones observados en el “*default mode network*”.

Teniendo en cuenta todos estos hallazgos, se planteó la importancia de desarrollar estudios de investigación que enlacen los datos conductuales (variabilidad en tiempos de respuesta) con mecanismos fisiológicos subyacentes, como patrones de actividad similares a los presentes en redes neuronales. Con este objetivo se diseñó la presente investigación, con la que se pretende poner a prueba la variabilidad intrasujeto como posible endofenotipo para el TDAH y demostrar la utilidad del uso de técnicas de frecuencias en la discriminación de sintomatología propia del TDAH. Se trata de proponer la elevada variabilidad como un correlato objetivo y dimensional que medie la relación entre síntomas observables y procesos neurológicos internos (Castellanos et al., 2005). Para ello, se plantearon dos estudios. En el primero de ellos, se pone a prueba la elevada variabilidad intrasujeto como predictora de síntomas de TDAH en una escala para padres. En el segundo estudio, se analizan los patrones de variabilidad a través de técnicas de análisis de frecuencias (análisis con *wavelets*), con la intención de valorar si las secuencias de tiempos de respuesta siguen patrones específicos de oscilación (de baja frecuencia), los cuales serían similares al ritmo de actividad del “*default mode network*”. Con ello se pretende también determinar si los análisis de frecuencias ofrecen mayor información en la discriminación del TDAH que medidas globales de variabilidad.

Para realizar la investigación, se eligió un enfoque dimensional, coherente con las líneas de trabajo propuestas por la *Agenda para la Investigación del DSM-V* (Kupfer, First y Regier, 2004). Desde esta perspectiva, se entiende el TDAH como el extremo de un continuum de funcionamiento, en lugar de ser conceptualizado como un trastorno categórico (Levy, Hay, McStephen, Wood y Waldman, 1997). Este enfoque

ayuda a una mejor comprensión de los déficits que se dan a nivel de neurodesarrollo y de los posibles factores causales heterogéneos relacionados. Aunque la versión final del DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) no ha recogido esta nueva perspectiva dimensional en el caso del TDAH, la investigación y la clínica parecen apoyarse en la dimensionalidad para entender los procesos internos y las dificultades de conducta.

De esta manera, se espera encontrar características propias del TDAH en población general, pero con menor intensidad o gravedad. Por ello, la investigación se basó en un único grupo de sujetos con variedad de niveles de sintomatología relacionada con el TDAH. Parte de la muestra tenía este diagnóstico, pero no todos los participantes. Se pretendía, por lo tanto, utilizar un enfoque correlacional para determinar si los sujetos con mayores puntuaciones en escalas de TDAH presentaban mayor variabilidad en tiempos de respuesta. En segundo lugar, se planteaba el uso de técnicas de análisis de respuesta para comprobar si existe relación entre oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta (similares a los patrones neurológicos) y mayores puntuaciones en las escalas de síntomas de TDAH. De este modo, se trataba de determinar si las medidas de análisis de frecuencias predicen las puntuaciones de las escalas de síntomas de TDAH. Confirmar estos supuestos ayudaría a comprender mejor el trastorno y a unir datos de conducta observable con procesos fisiológicos internos.

SEGUNDA PARTE:

INVESTIGACIÓN EMPÍRICA

VII. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

7.1. Planteamiento general: justificación y objetivos

En las páginas previas se ha documentado la relación entre la variabilidad intrasujeto y la sintomatología propia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), así como la posible base biológica de esta variabilidad. Sin embargo, no existe aún un acuerdo total sobre los endofenotipos en el TDAH ni sobre medidas objetivas apropiadas para este tipo de síntomas. Como se ha descrito previamente, los endofenotipos hacen referencia a constructos cuantificables dimensionales que conectan factores etiológicos de carácter biológico con síntomas observables (Castellanos y Tannock, 2002b). Se han propuesto diversos posibles endofenotipos para el TDAH, principalmente relacionados con problemas en funciones ejecutivas, pero éstos han demostrado no ser ni suficientes ni necesarios para el diagnóstico de TDAH (Sonuga-Barke et al., 2008). Además, la conexión entre estas dificultades y los procesos fisiológicos subyacentes no es aún clara en personas con TDAH.

Determinar correlatos fiables objetivos para el TDAH ayudaría a mejorar su diagnóstico clínico y con ello, la determinación de programas de intervención en los casos oportunos. Además, encontrar la relación entre estos correlatos y los procesos cerebrales internos proporcionaría mayor comprensión sobre el trastorno. Parece por lo tanto justificado examinar la relación entre medidas objetivas y síntomas del TDAH, con la intención de hallar pruebas que ayuden a un mejor diagnóstico. La documentada base biológica del TDAH apoya también la necesidad de encontrar la relación entre las

conductas observables (analizadas por las medidas objetivas) y los procesos fisiológicos internos de base.

Como objetivos de la presente investigación, se plantea en primer lugar determinar si la variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta está relacionada con medidas dimensionales del TDAH, evaluadas a través de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (*Conners' Parent Rating Scale-Revised Long Version*, Conners, 1997a).

Como segundo objetivo, se pretende examinar la relación entre esta variabilidad conductual y posibles mecanismos biológicos. Para ello, se propone analizar la secuencia de tiempos de respuesta con técnicas de análisis de frecuencias. Este tipo de análisis puede ayudar a comprender la relación entre comportamientos observables y mecanismos fisiológicos subyacentes. En concreto, se pretende examinar si existe una relación entre mayor sintomatología tipo TDAH y patrones de tiempos de respuesta con mayor potencia (variabilidad) en una banda de oscilación de baja frecuencia (*Low Frequency Oscillations, LFO*), la cual se ha relacionado con el TDAH a nivel biológico. En personas con este trastorno, la actividad cerebral regulada por estas oscilaciones de baja frecuencia (propia del estado de reposo) parece tener mayor potencia durante la realización de tareas que en personas de desarrollo normal. Se plantea poner a prueba si las medidas de análisis de frecuencias explican significativamente las puntuaciones en escalas de síntomas de TDAH independientemente y de forma aditiva a una medida estándar de variabilidad de tiempos de respuesta (coeficiente de variación).

Se trata, por lo tanto, de una investigación de naturaleza transversal compuesta por dos estudios diferentes. En primer lugar se realiza un análisis descriptivo de las características de la muestra, los materiales utilizados y el procedimiento seguido. Estos aspectos son comunes para ambos estudios. En el capítulo VIII se describen las hipótesis, variables, análisis estadísticos y resultados del primer estudio. A continuación, en el capítulo IX, se presenta el segundo estudio, con sus hipótesis, variables, preparación de datos, análisis estadísticos y resultados. En el capítulo X se plantea la discusión general y las conclusiones. Finalmente, en el capítulo XI se proponen futuras líneas de investigación.

7.2. Participantes

Los sujetos incluidos en el estudio procedían de una muestra comunitaria y formaban un único grupo, con variedad de intensidad de síntomas de TDAH; desde niños/as sin sintomatología (según la escala completada por padres y cuestionarios de información general) hasta niños/as con alto nivel de afectación. La participación en el estudio fue propuesta a personas que se encontraban en las salas de espera del Centro Hospitalario Bellevue y el Centro de Terapia Familiar Roberto Clemente de la ciudad de Nueva York (Estados Unidos). Los/las niños/as acudían a estos centros por diversos motivos médicos o psicológicos y, con independencia de ello, se les proponía participar. Por ello, sólo una parte de la muestra se trataba de niños/as con diagnóstico de TDAH. No obstante, incluso en niños/as sin este diagnóstico los familiares describían síntomas relacionados con TDAH, de mayor o menor intensidad. Elegimos este enfoque analítico desde la base de una perspectiva del TDAH como el extremo de un continuum de funcionamiento, en lugar de ser considerado como un trastorno categórico (Levy, Hay, McStephen, Wood y Waldman, 1997). Un motivo para ello fue seguir nuevas líneas de

investigación propuestas por la *Agenda para la Investigación del DSM-V* (Kupfer et al., 2004). Desde esta iniciativa, se promueve comprobar la fiabilidad, validez y utilidad clínica de los modelos dimensionales para el diagnóstico de cuadros clínicos y el diseño de tratamientos. De esta manera, se pretendía superar algunas limitaciones del DSM-IV-TR, el cual ofrece reglas específicas para distinguir entre la presencia y ausencia de cada trastorno clínico, pero los umbrales diagnósticos permanecen en gran parte sin explicar y están débilmente justificados. Aunque la versión final del DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) no ha incorporado este nuevo enfoque dimensional en la caracterización del TDAH, la investigación utiliza con frecuencia este modelo para profundizar en la comprensión de los procesos internos y los factores implicados. Las investigaciones actuales parecen mostrar que no existe una diferencia cualitativa entre las características normales de comportamiento y los trastornos de conducta. De hecho, aspectos de comportamiento desadaptativos incluidos en trastornos clínicos parecen encontrarse presentes, en menor grado, en los miembros de la población general.

En la misma línea, se han realizado estudios que relacionan datos de resonancia magnética funcional en TDAH y respuestas de padres en la Escala de Conners para Padres- Revisada: Versión Larga (Conners, 1991a), apoyando la visión dimensional del TDAH, es decir, que los síntomas de atención y de hiperactividad/impulsividad se encuentran en un continuum (Qiu, Rifkin-Graboi, Tuan, Zhong y Meanay, 2012). En un estudio de déficits neuropsicológicos relacionados con síntomas de TDAH, Wåhlstedt (2009) también utiliza una muestra comunitaria de niños que realizan tareas neuropsicológicas, cuyos padres y profesores completan escalas de síntomas de TDAH y síntomas de comportamiento oposicionista-desafiante. En dicho estudio, se analiza la correlación entre las puntuaciones en las escalas y medidas de variabilidad.

En cuanto a metodología, el método analítico facilita investigaciones de larga escala. El uso de puntuaciones dimensionales en escalas de padres de TDAH contrasta con la metodología de otros estudios (Di Martino et al., 2008; Geurts et al., 2008; Johnson et al., 2007), que usan muestras dicotómicas basadas en la presencia o ausencia de diagnóstico de TDAH. Para la presente investigación, se utilizan medidas dimensionales (escalas) de características relacionadas con el TDAH. Se estiman correlaciones y se calcula el porcentaje de variación explicada en las subescalas por la variabilidad intrasujeto o por las oscilaciones de baja frecuencia. De este modo, las variables dependientes de este estudio son medidas dimensionales del TDAH. Se seleccionaron las tres subescalas globales de la Escala de Conners para Padres-Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a) basadas en el DSM-IV-TR y las dos subescalas primarias de que están más relacionadas con los síntomas centrales del TDAH (*Problemas de nivel cognitivo/distracción e Hiperactividad*).

7.3. Procedimiento

El estudio fue aprobado por el Consejo Institucional de Revisión de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York y por el Comité de Investigación del Centro Hospitalario Bellevue.

Como se ha comentado, los sujetos participantes procedían de las salas de espera del Centro Hospitalario Bellevue y el Centro de Terapia Familiar Roberto Clemente de la ciudad de Nueva York (Estados Unidos). Se propuso participar a niños/as que acudían a estos centros por diversos motivos médicos o psicológicos, con independencia del diagnóstico. Por lo tanto, una parte de la muestra tenía diagnóstico de TDAH, pero

no toda la muestra. Si la familia aceptaba participar en este estudio, se les citaba otro día para la realización de las pruebas y los cuestionarios. En cuanto a criterios de inclusión, se incluyeron niños/as entre 8 y 13 años con nivel cognitivo suficiente para entender las tareas del estudio (evaluado de manera informal). Como se ha comentado previamente, se aceptaron niños/as con todo el espectro de niveles de síntomas relacionados con TDAH, de manera que había sujetos con bajos niveles de síntomas, sujetos con altos niveles, y todo un gradiente intermedio. Se excluyeron sujetos con historia de disfunción sensorial o motora, diagnóstico de trastorno psicótico, diagnóstico de trastorno generalizado del desarrollo, evidencia de retraso mental o dificultad para entender las tareas del estudio.

Las personas que aceptaban participar en el estudio eran citadas otro día para la administración de las tareas, cuestionarios y escala. La participación consistía en una única visita, que comenzaba con consentimiento escrito informado en inglés o en español proporcionado por el padre o la madre del niño, y el consentimiento escrito del niño/a. Los/las padres/madres completaron los cuestionarios y escalas mientras los/las niños/as realizaban cuatro tareas de ordenador. Antes de comenzar las tareas, se aseguraba la buena comprensión de las instrucciones y se administraban ítems de ensayo. La duración de cada tarea era de aproximadamente 3 minutos y 25 segundos. En total, la sesión duraba entre 15 y 20 minutos. Al participar en el estudio, las familias recibieron un certificado de regalo de una librería por valor de 25 dólares. Si el/la niño/a estaba en tratamiento con psicoestimulantes, se pedía al padre o madre que no diera la medicación en el día de la sesión (n=11).

7.4. Características de la muestra

La muestra final estaba compuesta por 98 participantes, 66 niños (67,35%) y 32 niñas (32,65%; Figura 7.1), y sus edades estaban comprendidas entre 8 y 13 años (media: 9.9; desviación típica: 1.4 años). Inicialmente, se recogió información de 102 sujetos, pero uno de ellos fue excluido debido a la presencia de problemas neuropsicológicos y otros tres fueron eliminados porque las respuestas de los padres a los cuestionarios estaban incompletas.

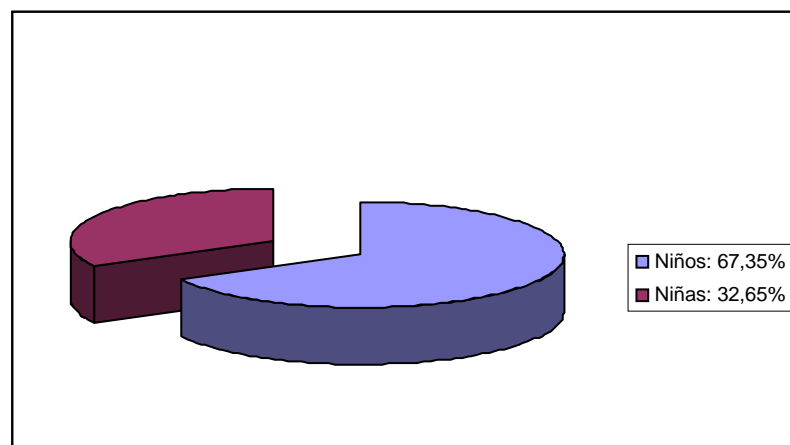


Figura 7.1 Porcentaje de participantes en función del sexo (n=98).

La mayoría de los niños/as eran latinos/as (90%) y el resto eran de etnia caucásica (6%), africana (2%) o asiática (2%; Figura 7.2).

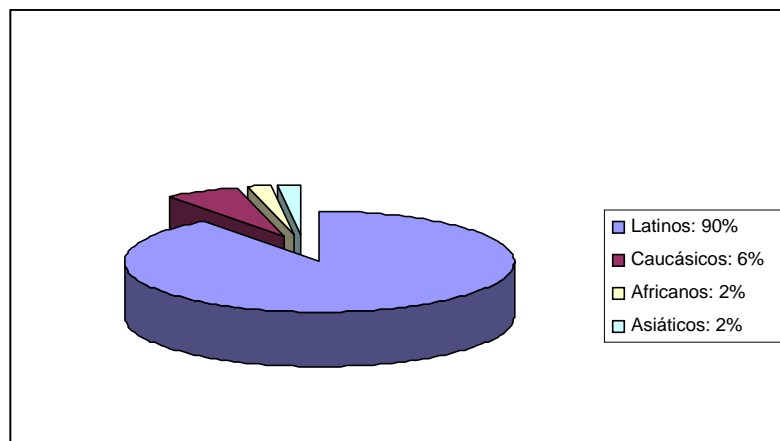


Figura 7.2 Porcentaje de participantes en función de la etnia (n=98).

Los/las padres/madres refirieron que 51 niños/as (52%) no tenían historia de dificultades emocionales o conductuales y no habían sido diagnosticados/as con un trastorno psiquiátrico (Figura 7.3).

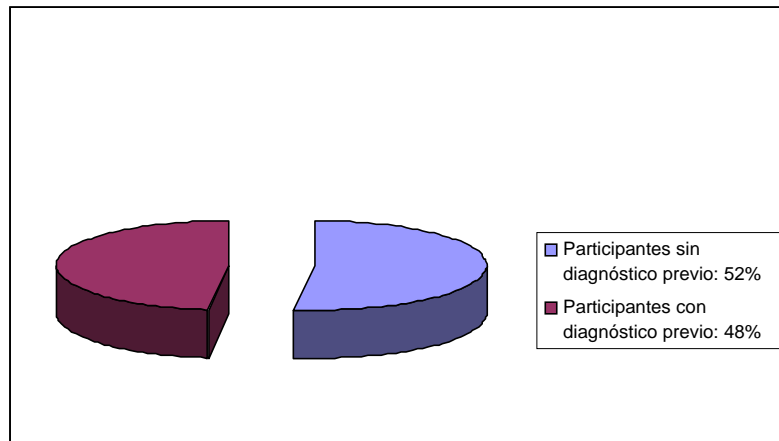


Figura 7.3 Porcentaje de participantes en función de historia de diagnóstico previo de trastorno médico o psicopatológico (n=98).

Aunque no se llevaron a cabo evaluaciones diagnósticas, los/las padres/madres de 25 niños/as (26%) refirieron diagnóstico pasado o presente de TDAH (Figura 7.4). Dentro del grupo de participantes con historia de trastorno médico o psicopatológico, los padres refirieron historia de dificultades de aprendizaje (n= 25), retraso del lenguaje (n=20), problemas de audición (n=4), dificultades emocionales (n=16), dificultades del comportamiento (n=29) y otros problemas médicos (n=20; Tabla 7.1).

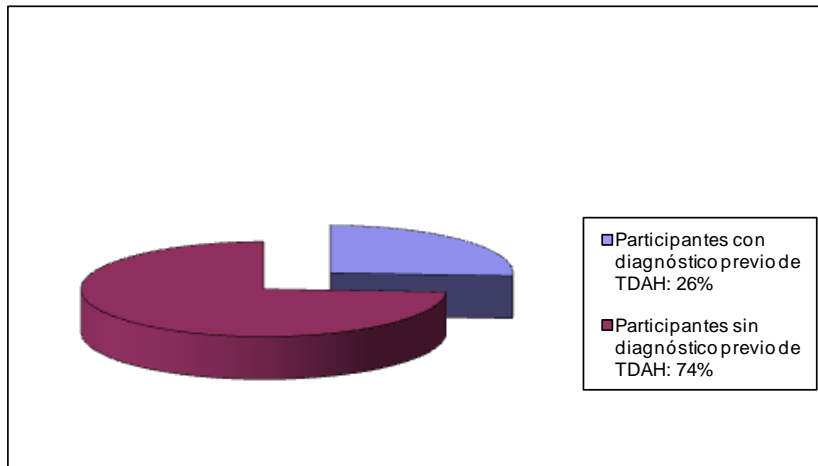


Figura 7.4 Porcentaje de participantes en función de diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (n=98).

Tabla 7.1 Historia de diagnóstico psiquiátrico/médico

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	25
Dificultades del aprendizaje	25
Retraso del lenguaje	20
Problemas de audición	4
Dificultades emocionales	16
Dificultades del comportamiento	29
Problema médico	20
Sin historia de diagnóstico psiquiátrico	51

El 14.3% de los participantes estaba en tratamiento con psicofármacos. Once niños/as (11%) tomaban estimulantes (7 metilfenidato y 4 anfetaminas), los cuales fueron interrumpidos en el día de la participación en el estudio; cuatro niños/as (4%) estaban en tratamiento con neurolépticos (Figura 7.5).

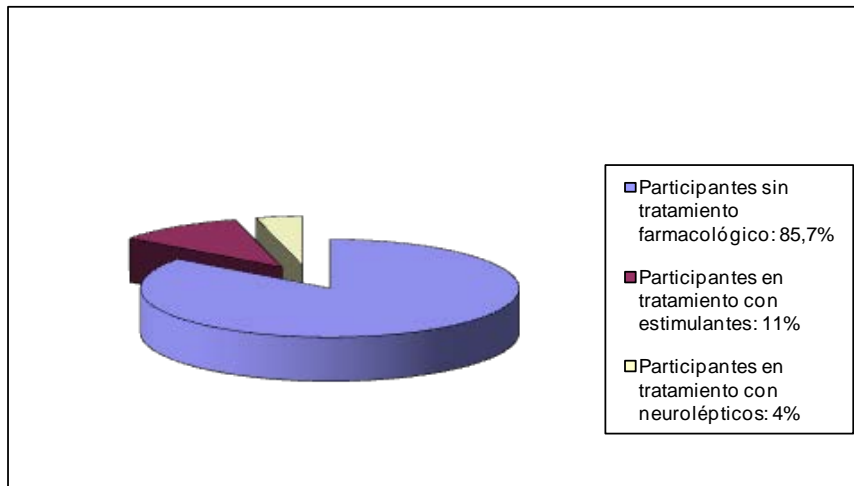


Figura 7.5 Porcentaje de participantes en función de tratamiento farmacológico (n=98).

7.5. Instrumentos

Para la realización del estudio, los/las padres/madres completaron un cuestionario sobre información general del niño/a y la Escala de Conners para Padres-Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a). Mientras tanto, los participantes realizaban cuatro tareas de ordenador, las cuales eran parte de la batería de Tareas de Control Ejecutivo (Isquith et al., 2009).

7.5.1. Cuestionario sobre información general

La información general fue recogida a través de un cuestionario estándar disponible para uso clínico en el Child Study Center de la Universidad de Nueva York (ver anexos I, II y III). La sección de datos demográficos incluía fecha de nacimiento del niño y preguntas de opción múltiple sobre sexo, raza, país de nacimiento del niño/a y de sus progenitores, idiomas hablados en casa, personas que ejercen rol de padre y de

madre, y estatus socio-económico de la familia. Además, se pedía el número de hermanos/as y de otras personas que conviven en el domicilio.

La sección de historia clínica básica comenzaba solicitando el motivo para acudir al centro médico. Seguidamente, se pedía contestar “Sí” o “No” respecto a historia previa de diagnóstico de problemas de aprendizaje, TDAH, retraso en el lenguaje, problemas de audición, problemas emocionales, problemas de comportamiento, otros problemas médicos o neurológicos o enfermedad médica crónica. Asimismo, se pedía información sobre historia de tratamiento farmacológico e historia psiquiátrica familiar. En caso de respuesta afirmativa, se solicitaba mayor descripción.

Finalmente, la sección de historia básica educativa estaba compuesta por un cuestionario de opción múltiple que recogía información sobre el grado académico, posibles intervenciones o necesidades educativas especiales, tal como ayuda extra, personas que ayudan al niño/a en sus tareas escolares cuando está en casa, exposición a la lectura, hábitos sobre uso de televisión y ordenador y dificultades relacionadas con el aprendizaje.

7.5.2. Escala de Conners para Padres- Revisada: Versión Larga

Las escalas Conners Rating Scales son instrumentos ampliamente utilizados para medir síntomas relacionados con TDAH y problemas relacionados en niños/as (Conners, 1997a). Estas escalas pueden ser usadas como herramienta de screening, para evaluar tratamientos, como instrumento de investigación y como ayuda al diagnóstico.

Existen versiones para padres, profesores y de auto-informe. Cada una de ellas tiene una versión corta y otra larga.

Para el presente estudio, se utilizó la Escala de Conners para Padres- Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a). La escala está formada por 7 subescalas primarias y 7 subescalas compuestas (Tabla 7.2). Las primarias proporcionan información sobre comportamiento oposicionista, problemas cognitivos/distracción, hiperactividad, ansiedad, perfeccionismo, problemas sociales y síntomas psicósomáticos. Las subescalas primarias más relacionadas con trastornos de conducta son las de *Comportamiento Oposicionista*, *Problemas de Nivel Cognitivo/Distracción* e *Hiperactividad*. Cuatro de las escalas compuestas corresponden a índices globales de TDAH, hiperactividad/impulsividad, labilidad emocional e índice global. Las tres últimas subescalas se corresponden en mayor medida con las categorías clínicas del DSM-IV-TR, para el subtipo de TDAH inatento, el subtipo hiperactivo-impulsivo y el subtipo combinado.

Tabla 7.2 Subescalas de la Escala de Conners para Padres- Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a).

Subescala	Interpretación de altas puntuaciones
Subescalas clínicas	
A. Oposicionismo	Son propensos a desobedecer normas, tener problemas con la autoridad y enfadarse fácilmente.
B. Problemas de Nivel Cognitivo/Distracción	Aprenden más lentamente, tienen problemas de organización y de concentración y dificultades para finalizar tareas.
C. Hiperactividad	Tienen dificultades para permanecer quietos sentados o continuar en la misma tarea por largo tiempo; son impulsivos e inquietos.
D. Ansioso-Tímido	Tienen una cantidad atípica de preocupaciones y miedos; son propensos a ser emocionales y sensibles a la crítica, ansiosos en situaciones desconocidas, tímidos y de humor decaído.
E. Perfeccionismo	Tienden a ponerse altas metas a ellos mismos, prestar alta atención a la manera en que hacen las cosas y ser obsesivos sobre su trabajo.
F. Problemas Sociales	Tienden a percibir que tienen pocos amigos, tienen baja autoestima y auto-confianza; se sienten emocionalmente distantes de sus iguales.
G. Psicosomático	Refieren una cantidad atípicamente alta de molestias y dolores.
Subescalas compuestas	
H. Índice de Conners de TDAH	Identifica niños/as y adolescentes “en riesgo” de TDAH.
I. Índice Global Conners: Inquieto-Impulsivo.	Esta subescala indica inquietud, impulsividad e inatención.
J. Índice Global Conners: Labilidad Emocional.	Los individuos con alta puntuación en esta subescala son propensos a tener más respuestas y comportamientos emocionales (llanto, enfado, etc.) de lo normal.
K. Índice Global Conners: Total	Este índice refleja comportamiento problemático general. Personas con puntuaciones altas tienden a mostrar hiperactividad, pero con frecuencia los problemas van más allá.
L. DSM-IV: Inatento	Altas puntuaciones indican una alta correspondencia media con los criterios DSM-IV-TR para el subtipo Inatento de TDAH.
M. DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo	Altas puntuaciones indican una alta correspondencia media con los criterios DSM-IV-TR para el subtipo Hiperactivo-Impulsivo de TDAH.
N. DSM-IV: Total	Altas puntuaciones indican una alta correspondencia media con los criterios DSM-IV-TR para el subtipo Combinado de TDAH.

Adaptado de Conners (1997a): Conners' Rating Scales-Revised Technical Manual. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, Inc.

La escala consta de 80 ítems tipo Likert con cuatro opciones de respuesta: 0 (“No es cierto/Nunca, rara vez”), 1 (“A veces es cierto/Ocasionalmente”), 2 (“Muchas veces es cierto/Frecuentemente”) y 3 (“Siempre es cierto/Con mucha frecuencia”). El tiempo de administración es de aproximadamente 20 minutos. Para la corrección de la escala, existen programas informáticos y procedimientos manuales. Para la presente investigación, se siguió el método manual. A partir de las hojas de respuesta se completan plantillas para obtener la puntuación directa en cada subescala. Estas puntuaciones son después trasladadas a tablas específicas en función del sexo y la edad. De esta manera, se obtiene la puntuación T estandarizada (de media 50 y desviación típica 10) y una gráfica de resultados.

La muestra normativa para la Escala de Conners para Padres- Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a) fue obtenida de más de 200 colegios en 45 estados y 10 provincias de los Estados Unidos y Canadá. La muestra estaba compuesta por 2.482 niños/as y adolescentes de una amplia variedad de etnias, entre las edades de 3 y 17 años. Los niños mostraron valores más altos que las niñas en todas las subescalas del Conners. Se encontraron diferencias por grupos de edad en las subescalas de *Problemas de Nivel Cognitivo/Distracción e Hiperactividad*. Las tablas normativas incluyen cinco grupos de edad para cada sexo: edades de 3 a 5, de 6 a 8, de 9 a 11, de 12 a 14, y de 15 a 17 años. Las propiedades psicométricas para la versión revisada parecen ser adecuadas, teniendo en cuenta los buenos coeficientes de fiabilidad interna (de 0.728 a 0.942), alta fiabilidad test-retest y el alto poder discriminativo (Conners, Sitarenios, Parker y Epstein, 1998).

No se han encontrado diferencias entre grupos étnicos para la mayoría de las subescalas de la Escala de Conners para Padres- Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a). La versión en español de esta escala ha sido ampliamente difundida y utilizada. Aunque no cuenta con baremos propios, no se han encontrado diferencias significativas con puntuaciones de muestras de habla inglesa.

La Escala de Conners para Padres- Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a) se ha utilizado en gran medida en el campo de investigación del TDAH y su uso ha sido también frecuente en estudios específicos que relacionan la variabilidad intrasujeto con los síntomas de TDAH (Klein et al., 2006; Johnson et al., 2007; Di Martino et al., 2008).

7.5.3. Tareas con ordenador

Para la secuencia de tiempos de respuesta, se seleccionó batería de pruebas de ordenador de breve duración y fácil administración, debido al interés por la búsqueda de pruebas neuropsicológicas que puedan relacionar el TDAH con la variabilidad intrasujeto y que puedan ser utilizadas en investigaciones de amplia escala. En general, los estudios que han demostrado una relación entre variabilidad intrasujeto y TDAH han utilizado tareas con duración continua variable desde 5.5 minutos (Johnson et al., 2007) hasta 15 minutos (Di Martino et al., 2008). Sin embargo, un estudio que utilizó una tarea simple de elección de respuesta con duración de 182 segundos (~ 3 min) no encontró diferencias en variabilidad intrasujeto entre 53 niños/as con TDAH y 85 niños/as de desarrollo normal (Geurts et al., 2008).

Para el presente estudio, se escogieron cuatro breves tareas de ordenador (de menos de 3.5 minutos cada una) que son parte de la batería Tareas de Control Ejecutivo (*Tasks of Executive Control*, TEC; Isquith et al., 2009). Esta batería ha sido diseñada recientemente para medir memoria de trabajo y control inhibitorio con dos metodologías utilizadas con frecuencia en neurociencias: un paradigma One-back que va incrementando progresivamente la necesidad de memoria de trabajo y una tarea go/no-go para manipular la demanda de control inhibitorio. La demanda de memoria de trabajo va aumentando tanto en la condición inhibitoria como en la no inhibitoria. Esta combinación de metodología da lugar a cuatro tareas sucesivas para niños/as entre 5 y 7 años, y seis tareas para niños/as y adolescentes entre 8 y 18 años.

El programa del TEC proporciona datos sobre precisión (respuestas correctas, errores, omisiones), tiempo de respuesta y variabilidad en tiempo de respuesta. Para cada administración, el programa ofrece un informe de resultados con las puntuaciones y el perfil de datos, un informe con interpretación de los resultados y un informe con resumen del protocolo, el cual resume los cambios a lo largo del tiempo cuando el instrumento es administrado más de una vez al mismo participante.

Las instrucciones de cada tarea se presentan en la pantalla. Los participantes deben practicar todas las pruebas antes de comenzar el test, recibiendo feedback sobre su realización. A continuación, cada tarea consta de 100 ensayos, siendo los estímulos presentados durante 400 ms. El intervalo entre estímulos (desde inicio de un estímulo hasta inicio del siguiente) tiene una media de 2000 ms, variando entre 1750, 2000 y 2250 ms. La duración de cada tarea es de aproximadamente 3 minutos y 25 segundos.

Para la presente investigación se utilizaron cuatro tareas del TEC, con 100 ensayos cada una, en el siguiente orden: “Zero-Back” (0B), una tarea de elección de respuesta; “Zero-Back” con inhibición (0BI); “One-Back” (1B); y “One-Back” con Inhibición (1BI). Como se ha comentado previamente, la batería original incluye dos tareas adicionales (“Two-Back” y “Two-Back” con Inhibición), pero éstas no fueron incluidas en el presente estudio.



Figura 7.6 Pantalla de inicio de la batería Tareas de Control Ejecutivo (Isquith et al., 2009).

La batería se inicia con una presentación general que introduce las tareas como si fueran parte de un juego. En la pantalla de inicio (Figura 7.6) aparece una niña rodeada de juguetes y una caja (en otras versiones aparece un niño). En las pantallas sucesivas se explica que esta niña debe guardar sus cosas, poniendo cada una en la caja correspondiente. A continuación, se inicia la explicación de cada tarea, cada una con sus ítems de prueba. La primera tarea era una tarea de respuesta de elección simple (Zero-Back, 0B). En la parte inferior de la pantalla se presenta una caja roja y otra azul. Van apareciendo imágenes de objetos o animales de uno en uno y se pide a los participantes que sitúen “la cebra” en la caja roja y el resto de objetos en la caja azul (Figura 7.7). Para ello, deben pulsar una tecla marcada en rojo o en azul, según corresponda.

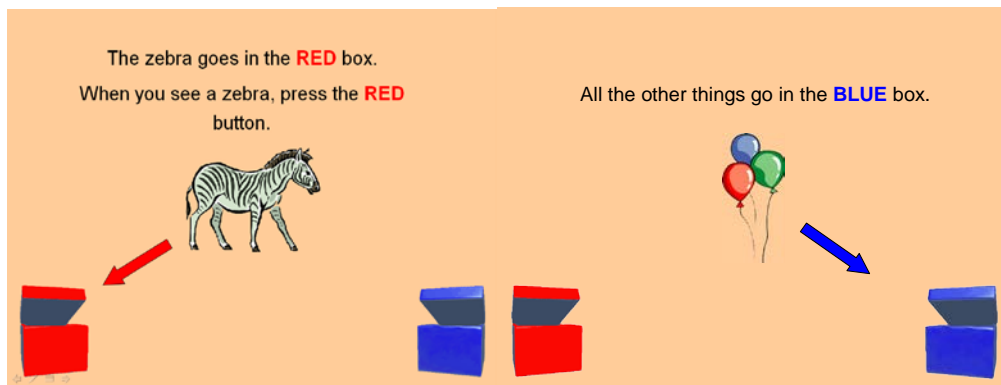


Figura 7.7 Pantallas de instrucciones para la tarea de respuesta de elección simple (Zero-Back, 0B).

La segunda tarea (Zero-Back con inhibición, 0BI) incluye un componente inhibitorio adicional, de manera que se pide al participante que no pulse ninguna tecla cuando la figura objetivo está rodeada por un cuadrado (Figura 7.8).

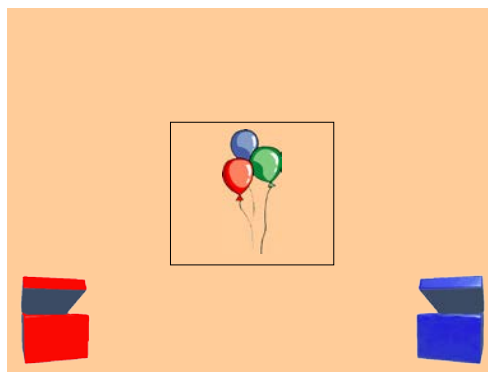


Figura 7.8 Pantalla de instrucciones para la segunda tarea (Zero-Back con inhibición, 0BI).

La tercera tarea (One-Back, 1B), es una variación de la tarea 0B (Zero-Back). Se pide a los participantes que coloquen un objeto en la caja roja si aparece dos veces seguidas, en lugar de decidir dónde colocar el objeto en función de ser o no una cebra.

La cuarta tarea (One-Back con inhibición, 1BI), añade un componente inhibitorio similar al de OBI.

El TEC es adecuado para evaluar a niños/as y adolescentes con variedad de problemas evolutivos o trastornos neurológicos adquiridos incluyendo trastornos de atención, problemas de aprendizaje, trastornos del espectro autista y daño traumático cerebral (Isquith et al., 2009). Existen diversas formas de aplicación. Para la forma 1, el coeficiente de fiabilidad oscila entre 0.75 y 0.98 para puntuaciones de factor, y entre 0.68 y 0.99 para las puntuaciones resumen. La validez convergente del TEC se basa en correlaciones con el BRIEF (Gioia, Isquith, Guy y Kenworthy, 2000), la Escala de Conners para Padres (Conners, 1997a) y el CBCL/6-18 (Achenbach y Edelbrock, 1983), entre otros. Su validez ha sido también investigada con diversas muestras clínicas, incluyendo niños y adolescentes con TDAH, daño traumático cerebral moderado, dificultades de aprendizaje y síndrome X frágil. La obtención de datos normativos parte de una muestra 1.107 individuos (Isquith et al., 2009). Datos preliminares sugieren que la evaluación de la memoria de trabajo y del control inhibitorio permite un examen integrado, a la vez que “separable” del control ejecutivo en niños/as.

En los siguientes capítulos se detallan las hipótesis, análisis de datos y resultados de los dos estudios planteados, para los cuales se siguió la metodología comentada en este capítulo.

VIII. PRIMER ESTUDIO: RELACIÓN ENTRE MEDIDAS DE VARIABILIDAD Y ESCALAS DE SÍNTOMAS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

8.1. Introducción

El objetivo general de esta investigación es poner a prueba la variabilidad intrasujeto como posible endofenotipo para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Es decir, se propone la variabilidad intrasujeto como un correlato objetivo, fiable y dimensional que podría mediar la relación entre síntomas observables y factores causales de riesgo.

El TDAH es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más prevalentes en niños/as en edad escolar (American Psychiatric Association, 2000), estimándose que entre el 3 y el 5% de niños/as en esta edad están afectados por este trastorno. A pesar de esta elevada prevalencia, aún existen dudas sobre el método diagnóstico más apropiado. En general, el diagnóstico clínico se realiza revisando la historia y evaluando la presencia o ausencia de síntomas relacionados. Sin embargo, estas clasificaciones diagnósticas basadas en síntomas son subjetivas y además, no facilitan la conexión entre modelos de explicación genéticos y diferencias funcionales en fisiología y comportamiento (Castellanos y Tannock, 2002b). Por ello, se ha propuesto la búsqueda de endofenotipos (correlatos objetivos, fiables y dimensionales) que podrían mediar la relación entre síntomas observables y factores causales de riesgo. Como posibles

endofenotipos del TDAH, se han sugerido los déficits en funciones ejecutivas. No obstante, estudios neuropsicológicos han mostrado que estas dificultades no son una característica ni necesaria ni suficiente para el diagnóstico de TDAH (Sonuga-Barke et al., 2008).

Castellanos y colaboradores (2002) propusieron la elevada variabilidad intrasujeto como principal endofenotipo candidato para el TDAH, destacando la tendencia de personas con este trastorno a manifestar un comportamiento consistentemente inconsistente, es decir, muy variable. La hipótesis de la variabilidad intrasujeto como índice objetivo y cuantitativo del TDAH ha sido apoyada por estudios que usan como medida la desviación típica (d.t.) de los tiempos de respuesta (TR) o el coeficiente de variación de tiempos de respuesta ($CV = d.t./media \text{ de TR}$; Klein et al., 2006). También ha sido apoyada por estudios basados en modelos de dispersión de Gauss y ex Gauss (Hervey et al., 2006; Leth-Steensen et al., 2000).

En el presente capítulo se describe un primer estudio en el que se examina la relación entre la variabilidad en tiempos de respuesta y medidas de inatención. A continuación se detallan los objetivos, hipótesis, variables analizadas, análisis estadísticos y resultados.

8.2. Objetivo e hipótesis

El primer estudio de la presente investigación tiene como objetivo examinar si la variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta está relacionada con medidas dimensionales del TDAH, evaluadas a través de la Escala de Conners para Padres –

Primer estudio: relación entre medidas de variabilidad y escalas de síntomas de TDAH

Revisada: Versión Larga (*Conners' Parent Rating Scale-Revised Long Version*, Conners, 1997a).

Con este propósito, se planteó la siguiente hipótesis: la variabilidad en tiempos de respuesta (medida por el coeficiente de variación del tiempo de respuesta – CVTR) explicará una proporción significativa de la varianza de puntuaciones en escalas de padres relacionadas con TDAH. En contraste, la media de tiempos de respuesta no explicará proporciones significativas de esta varianza.

8.3. Muestra, material y procedimiento

La descripción de la muestra, material y procedimiento ha sido detallada en el capítulo anterior. Como se ha comentado, la muestra estaba formada por 98 participantes, 66 niños (67,35%) y 32 niñas (32,65%), y sus edades estaban comprendidas entre 8 y 13 años (media: 9.9; desviación típica: 1.4 años; capítulo VII). Para la recogida de esta muestra, se contactó con padres y madres no seleccionados de niños/as que asistían a varias clínicas pediátricas del Centro Hospitalario Bellevue y del Centro de Terapia Familiar Roberto Clemente, situados ambos en la ciudad de Nueva York. Los participantes formaban parte de un único grupo de sujetos, con amplia variedad de niveles de sintomatología TDAH.

Mientras los/las niños/as realizaban cuatro tareas de ordenador que eran parte de la batería TEC (Isquith et al., 2009; capítulo VII), los/las padres/madres completaban un cuestionario de información general y la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a).

8.4. Variables

Para el presente estudio, se consideraron dos variables independientes: la media del tiempo de respuesta en milisegundos (MTR) y el coeficiente de variación del tiempo de respuesta en milisegundos (CVTR = desviación típica de TR/media de TR; Tabla 8.1). La MTR fue seleccionada como variable independiente debido a que numerosos estudios relacionan esta medida con habilidades en función ejecutiva, y ésta con el TDAH (Willcutt et al., 2005). Sin embargo, el principal interés del estudio recae sobre la segunda variable independiente, el CVTR, el cual es una medida de variabilidad intrasujeto que puede ser comparada a través de tareas y poblaciones (Klein et al., 2006). El programa del TEC proporciona la MTR y el CVTR para cada participante y cada tarea.

Tabla 8.1 Variables independientes

MTR	Media del Tiempo de Respuesta
CVTR	Coeficiente de Variación del Tiempo de Respuesta, como medida de la variabilidad intrasujeto

Como variables dependientes o criterio, se tomaron las puntuaciones T (media 50; desviación típica 10) en cinco subescalas de la Escala de Conners (Conners, 1997a-b): dos subescalas primarias relacionadas con los síntomas centrales del TDAH (*Problemas Cognitivos/Distracción e Hiperactividad*) y las tres subescalas compuestas relacionadas con la categorización de sintomatología del DSM-IV-TR (*DSM-IV: Inatento, DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo y DSM-IV: Total*; Tabla 8.2).

Tabla 8.2 Variables dependientes

Subescalas clínicas	Interpretación de altas puntuaciones
B. Problemas de Nivel Cognitivo/Distracción	Aprenden más lentamente, tienen problemas de organización y de concentración y dificultades para finalizar tareas.
C. Hiperactividad	Tienen dificultades para permanecer quietos sentados o continuar en la misma tarea por largo tiempo; son impulsivos e inquietos.
Subescalas compuestas	
L. DSM-IV: Inatento	Altas puntuaciones indican una alta correspondencia media con los criterios DSM-IV-TR para el subtipo Inatento de TDAH.
M. DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo	Altas puntuaciones indican una alta correspondencia media con los criterios DSM-IV-TR para el subtipo Hiperactivo-Impulsivo de TDAH.
N. DSM-IV: Total	Altas puntuaciones indican una alta correspondencia media con los criterios DSM-IV-TR para el subtipo combinado de TDAH.

8.5. Análisis de datos

8.5.1. Preparación de datos

Antes del análisis estadístico, se llevó a cabo la preparación de los datos. Los tiempos de respuesta inferiores a 100 ms fueron considerados como respuestas anticipatorias (errores) y fueron excluidos del resto de análisis. Las tareas de sujetos con más del 15% de omisiones fueron excluidas, tal como se ha realizado en estudios anteriores (Di Martino et al., 2008). De las dos tareas con componente inhibitorio, sólo se analizaron los ensayos “go” (sin demanda de inhibición; Johnson et al., 2007). Para cada sujeto y cada tarea, se utilizó el resto de ensayos para calcular la media y el coeficiente de variación (desviación típica de TR/media de TR) de los tiempos de respuesta, además de la precisión (número de respuestas correctas), número de omisiones y número de errores directos (respuestas incorrectas en los ensayos “go”).

8.5.2. Análisis estadísticos

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico *R* (R Development Core Team, 2003). *R* es un proyecto de programa libre que incluye un lenguaje y entorno de programación para análisis estadístico y gráfico. Se eligió este programa para mantener coherencia con el resto de equipo de investigación con el que se realizó el estudio. Parte del personal de este equipo se centraba en proyectos de neuroimagen, para los cuales el programa *R* ha mostrado gran utilidad, ya que permite el manejo de datos de elevada complejidad.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables independientes y dependientes. En cuanto a las independientes, para cada tarea, se calculó la media y la desviación típica de las medias de tiempos de respuesta (MTR) de cada participante. Asimismo, se halló la media y la desviación típica de los coeficientes de variación del tiempo de respuesta (CVTR). Con carácter descriptivo, se obtuvo también la media y desviación típica de las proporciones de respuestas correctas, omisiones, errores de comisión (para tareas con componente inhibitorio) y errores directos. En cuanto a las variables dependientes, se calculó la media y desviación típica de las puntuaciones *T* en las cinco subescalas seleccionadas de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a).

Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para poner a prueba la hipótesis del primer estudio, que propone que la variabilidad intrasujeto está asociada con las puntuaciones en las subescalas de TDAH completadas por padres/madres. Estos modelos de regresión lineal múltiple permiten estudiar la relación entre variables

Primer estudio: relación entre medidas de variabilidad y escalas de síntomas de TDAH cuantitativas, tomando una variable dependiente (o criterio) y una o más variables independientes o predictoras. El coeficiente de variación del tiempo de respuesta (CVTR) durante cada tarea fue utilizado como predictor de cada subescala elegida, controlando por edad y sexo. A partir de estos análisis, se cuantifica la relación entre el CVTR de cada tarea y las puntuaciones de cada subescala. Esta cuantificación se hizo en términos de la proporción de la varianza entre sujetos en las subescalas que es explicada por las diferencias entre sujetos en variabilidad intrasujeto; como dato, se proporciona $R^2 \times 100$, tras ajustar por edad y sexo. Se utilizó también el mismo enfoque para evaluar la contribución de la media del tiempo de respuesta.

Debido a que la muestra incluía algunos/as niños/as de la misma familia (hermanos), era importante utilizar modelos estadísticos que controlen posibles correlaciones entre los resultados. Por ello, en todos los análisis se usaron modelos de efectos mixtos, los cuales permiten control en casos de datos correlacionados. Se utilizó la función específica de modelos de efectos mixtos (*lmer*) del programa estadístico R (R Development Core Team, 2003). Para controlar las comparaciones múltiples, se aplicó la corrección de Bonferroni, que controla la tasa de error dividiendo el nivel de significación (α) entre el número de comparaciones llevadas a cabo (Pardo y Ruiz, 2002). Debido a que se eligieron cinco subescalas, el valor significativo de la relación fue juzgado a un nivel alpha de 0.01 ($\alpha = 0.05/5 = 0.01$).

8.6. Resultados

8.6.1. Análisis descriptivo

Como se ha comentado previamente, se excluyeron tareas de participantes con omisiones en más del 15% de ensayos (Di Martino et al., 2008). Esto ocurrió en un caso para la tarea Zero-Back (0B), dos para Zero-Back con inhibición (0BI), dos para One-Back (1B) y cinco para One-Back con inhibición (1BI). La Tabla 8.3 muestra la ejecución de los participantes en las cuatro tareas de ordenador, caracterizada a través de la media de tiempo de respuesta (MTR), coeficiente de variación del tiempo de respuesta (CVTR), y las proporciones de respuestas correctas, omisiones y errores directos. La media del número de errores de comisión en la tarea 0BI fue 5 y en 1BI fue 4.

Tabla 8.3 Ejecución en tareas

	MTR (ms)	CVTR	% Precisión	% Omisiones	% Errores Direccionales
	Media (d.t.)	Media (d.t.)			
0B	457.1 (104.6)	0.29 (0.08)	87%	1%	11%
0BI	496.8 (113.4)	0.29 (0.10)	88%	2%	10%
1B	509.6 (151.3)	0.30 (0.09)	84%	2%	14%
1BI	528.6 (153.2)	0.32 (0.10)	82%	2%	14%
0B: Zero-Back, una tarea de elección de respuesta simple con un objetivo designado; 0BI: Zero-Back con un componente de inhibición. 1B: 1-Back; 1BI: 1-Back con un componente de inhibición; MTR: Media de Tiempo de Respuesta en los ensayos “go”; d.t.: Desviación Típica; CVTR: Coeficiente de Variación de Tiempo de Respuesta.					

La Tabla 8.4 muestra las puntuaciones obtenidas en el presente estudio para las subescalas globales de la escala de Conners. La media de las puntuaciones T en las

Primer estudio: relación entre medidas de variabilidad y escalas de síntomas de TDAH

subescalas globales DSM-IV de la Escala de Conners osciló entre 55 y 61 (desviación típica entre 12 y 14).

Tabla 8.4 Puntuaciones T en subescalas globales de la Escala de Conners para Padres –
Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a)

	Media de puntuación T	Desviación típica de puntuación T
H. Índice de Conners de TDAH	56	13
L. DSM-IV: Inatento	55	12
M. DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo	61	14
N. DSM-IV: Total	59	13

8.6.2. Coeficiente de variación en tiempos de respuesta como predictor de las subescalas de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga

Los modelos de regresión lineal informan sobre la proporción de varianza de las subescalas de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a) explicada por el coeficiente de variación en tiempos de respuesta (CVTR) de cada tarea, tras controlar por edad y sexo (Tabla 8.5). El CVTR en la tarea Zero-Back con inhibición (0BI) explicó proporciones significativas de la varianza de todas las subescalas seleccionadas de la Escala de Conners, variando entre 7% y 11% ($p < 0.01$). La subescala que mostró mayor proporción de varianza explicada por CVTR en 0BI fue *Problemas de Nivel Cognitivo/Distracción* (11%). El CVTR en la tarea One-Back (1B) explicó proporciones significativas de la varianza en todas las subescalas en un rango de 4% a 7% ($p < 0.01$), excepto en *DSM-IV: Inatento*.

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

Para las tareas Zero-Back (0B) y One-Back con inhibición (1BI), el CVTR no estaba relacionado con ninguna de las subescalas seleccionadas de la Escala de Conners. La media de tiempo de respuesta no estuvo relacionada con ninguna subescala de la Escala de Conners en ninguna de las tareas de ordenador.

Tabla 8.5 Media y coeficiente de variación como predictores

Porcentaje de variación explicado ($100 \times R^2$) en cada subescala por la media de tiempo de respuesta (MTR) y el coeficiente de variación de tiempo de respuesta (CVTR) en 0B, 0BI, 1B y 1BI, tras controlar por edad y sexo y usar modelos que controlan las correlaciones entre miembros de familia (modelos de efectos mixtos).

<i>Subescalas de la Escala de Conners</i>	<i>MTR</i>				<i>CVTR</i>			
	<i>0B</i>	<i>0BI</i>	<i>1B</i>	<i>1BI</i>	<i>0B</i>	<i>0BI</i>	<i>1B</i>	<i>1BI</i>
B. Problemas de Nivel Cognitivo/Distracción	1	4	3	3	3	11*	7*	2
C. Hiperactividad	0	0	0	0	1	7*	5*	3
L. DSM-IV: Inatento	0	2	1	1	1	9*	2	3
M. DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo	0	0	0	0	2	7*	7*	4
N. DSM-IV: Total	0	1	0	1	1	7*	4*	3

Conners: Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a); 0B: Zero-Back, una tarea de elección de respuesta simple con un objetivo designado; 0BI: Zero-Back con un componente de de inhibición. 1B: 1-Back; 1BI: 1-Back con un componente de inhibición; CVTR: Coeficiente de Variación de Tiempo de Respuesta; * Valores p significativos a nivel $p < 0.01$.

8.7. Resumen de resultados y discusión del primer estudio

En una muestra de 98 niños/as, en su mayoría de origen latino, se puso a prueba la hipótesis que sugería que la variabilidad intrasujeto, medida a través del coeficiente de variación en tiempos de respuesta (CVTR) en varias tareas de ordenador, explicaría significativamente las puntuaciones de padres en las subescalas más relacionadas con el TDAH de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a). Esta hipótesis se confirmó para dos de las tareas. Específicamente, el CVTR en la tarea Zero-Back con inhibición (0BI; una tarea de simple elección de respuesta con un componente inhibitorio) explicó proporciones significativas en las cinco subescalas de la Escala de Conners. El CVTR en la tarea One-Back (1B) explicó proporciones significativas en cuatro subescalas de la Escala de Conners. El CVTR en la primera tarea presentada, Zero-Back (0B; tarea de simple elección de respuesta) no mostró relaciones significativas directas con las subescalas completadas por padres. El CVTR durante la tarea One-Back con inhibición (1BI) tampoco exhibió relaciones significativas con ninguna subescala. Como se esperaba, la media de tiempos de respuesta no explicó proporciones significativas de la varianza de ninguna subescala. Este hallazgo contrasta con las relaciones halladas entre CVTR y las subescalas.

En general, los resultados confirman estudios previos que hallaron una relación positiva entre aumento de variabilidad intrasujeto y niveles de sintomatología de TDAH al menos en dos de las tareas de la batería de Tareas de Control Ejecutivo (Zero-Back con inhibición y One-Back). Resultados en esta línea han sido comunicados por Klein y colaboradores (2006), Castellanos y colaboradores (2005), Bellgrove, Hawi, Kirley, Gill y Robertson (2005c), Hervey y colaboradores (2006), Leth-Steensen y colaboradores (2000) o Hynd y colaboradores (1989).

Los resultados negativos con la tarea 0B y One-Back con inhibición son consistentes con otro estudio que también utilizó una tarea de simple elección de respuesta igualmente breve y tampoco halló una relación significativa entre variabilidad intrasujeto y síntomas de TDAH (Geurts et al., 2008). Para definir los parámetros que son necesarios para observar relación entre variabilidad intrasujeto y síntomas de TDAH, es necesario trabajo futuro con versiones de tareas de ordenador que varíen en duración y sean presentadas en orden contrabalanceado. En una comparación entre versiones “simples” y “complejas” de una tarea Go/No-go, el CVTR fue significativamente mayor en la tarea más “compleja” (Vaurio et al., 2009). En un estudio reciente de imagen cerebral, la mayor dificultad en la tarea estaba asociada con mayor variabilidad intrasujeto (Fassbender et al., 2009).

En conclusión, niños/as con mayores puntuaciones en subescalas relacionadas con el TDAH de la Escala de Conners mostraron mayor variabilidad en tiempos de respuesta en dos tareas de la batería Tareas de Control Ejecutivo (Isquith et al., 2009). Futuras investigaciones con presentación de orden contrabalanceado podrían determinar si estas tareas pueden ser apropiadamente combinadas para alcanzar mejores niveles de relación con la variabilidad intrasujeto. De cualquier modo, estos resultados sugieren que incluso breves medidas de variabilidad en tiempos de respuesta pueden ser utilizadas para cuantificar un correlato neuropsicológico del TDAH. Esta variabilidad a nivel de conducta ha sido sugerida como reflejo de fluctuaciones intrínsecas de circuitos neuronales extensos, tales como el “default-mode network” (Castellanos et al., 2005). En el siguiente estudio, se pretende analizar el patrón de oscilaciones de los tiempos de respuesta, para determinar si la variabilidad es aleatoria o sigue patrones de oscilación

Primer estudio: relación entre medidas de variabilidad y escalas de síntomas de TDAH

específicos, los cuales podrían estar asociados a los ritmos biológicos espontáneos alterados en TDAH.

IX. SEGUNDO ESTUDIO: RELACIÓN ENTRE OSCILACIONES DE BAJA FRECUENCIA Y ESCALAS DE SÍNTOMAS DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

9.1. Introducción

En el estudio previo se halló relación entre la variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta en algunas tareas de ordenador y distintas escalas que miden síntomas relacionados con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Como ha sido comentado anteriormente, se ha propuesto repetidamente la elevada variabilidad intrasujeto como índice objetivo y cuantitativo del TDAH (Rubia et al., 2007). Sin embargo, la conexión entre las medidas de variabilidad y mecanismos fisiológicos es todavía desconocida. Ante esta problemática, se ha propuesto el análisis de la secuencia temporal de los tiempos de respuesta (Castellanos et al., 2005), para valorar si esta secuencia sigue patrones de variación relacionados con otros ritmos de activación fisiológica.

De hecho, parece existir una relación entre fluctuaciones lentas de ritmos biológicos y mecanismos patofisiológicos del TDAH. Utilizando técnicas de resonancia magnética funcional, se han descrito diferentes bandas de frecuencia en la activación cerebral (Penttonen y Buzsáki, 2003). En estado de reposo, se han hallado fluctuaciones

de muy baja frecuencia (0.01 – 0.1 Hz; del inglés, *Low Frequency Oscillations*- LFO) en ciertas redes de conexión neuronales. Una de estas redes es la llamada “*default mode network*”, que incluye la corteza prefrontal ventral medial, la corteza posterior cingulada y el precuneus (Biswal et al., 1995; Fox y Raichle, 2007). En general, la actividad de esta red disminuye o desaparece durante la realización de tareas. En contraste, se ha observado que, en personas con TDAH, la actividad de las oscilaciones de baja frecuencia en esta red aparece también durante la realización de tareas, lo cual podría explicar los lapsus intermitentes de atención.

El mismo tipo de fluctuaciones lentas ha sido hallado en registros electrofisiológicos de los ganglios basales de ratas (zona cerebral que parece estar alterada en TDAH). Estas fluctuaciones son moduladas por metilfenidato (Ruskin y colaboradores, 2001), el cual es el fármaco de principal uso para el tratamiento del TDAH. Además, a través de estudios de resonancia magnética funcional (Fox et al., 2007; Kelly et al., 2008; Weissman et al., 2006) y electroencefalograma (Monto et al., 2008), se ha observado que estas oscilaciones de baja frecuencia están asociadas a la variabilidad en tiempos de respuesta en tareas de laboratorio. Monto y colaboradores (2008) mostraron que la habilidad de los sujetos para detectar estímulos sensoriales correlacionaba significativamente con la fase de oscilaciones de baja frecuencia.

Castellanos y colaboradores (2005) propusieron el uso de técnicas de análisis de frecuencias para examinar la secuencia de tiempos de respuesta. Este tipo de técnicas matemáticas, tales como el análisis de Fourier o el análisis con *wavelets*, permiten describir los patrones de variabilidad en tiempos de respuesta, mostrando si las secuencias de tiempos de respuesta varían de forma aleatoria u oscilan siguiendo

Segundo estudio: relación entre oscilaciones de baja frecuencia y el TDAH

patrones de frecuencias específicas. A través de estas técnicas, se puede medir en qué grado existen ciertos patrones periódicos en secuencias de tiempos de respuesta. El análisis de las frecuencias de tiempos de respuesta surge como propuesta de un correlato conductual a los mecanismos cerebrales. Se pretende analizar si la secuencia de tiempos de respuesta sigue los mismos patrones de oscilación que las oscilaciones de baja frecuencia.

Utilizando técnicas como el análisis de Fourier (Castellanos et al., 2005; Johnson et al., 2007) o el análisis con *wavelets* (Di Martino et al., 2008), para analizar la secuencia de tiempos de respuesta, los investigadores han mostrado un aumento de la potencia de las oscilaciones de tiempos de respuesta de una banda de muy baja frecuencia (0.02-0.07 Hz) en niños/as con TDAH. Este aumento de potencia equivale a una mayor variabilidad en tiempos de respuesta en el rango de frecuencias entre 0.02 y 0.07 Hz, lo cual discriminó a niños/as con TDAH mejor que medidas como la desviación típica. Estos hallazgos apoyan la propuesta de la variabilidad en tiempos de respuesta como correlato de mecanismos cerebrales específicos y destacan la importancia del análisis de la distribución de la secuencia de tiempos de respuesta.

En este capítulo se examina la relación entre oscilaciones de baja frecuencia y puntuaciones en escalas de síntomas de TDAH. En concreto, se analizará el patrón de oscilaciones en los tiempos de respuesta del estudio anterior. A continuación se detallan los objetivos, hipótesis, material, procedimiento, variables, análisis de datos y resultados.

9.2. Objetivos

En el presente proyecto, se pretende analizar la secuencia de tiempos de respuesta con técnicas de análisis de frecuencias. Como se ha comentado, este tipo de análisis puede ayudar a comprender la relación entre comportamientos observables y mecanismos fisiológicos subyacentes. En concreto, se pretende examinar si existe una relación entre mayor sintomatología tipo TDAH y patrones de tiempos de respuesta con mayor potencia (variabilidad) en una banda de frecuencias específica (oscilaciones de baja frecuencia), la cual se ha relacionado con el TDAH a nivel biológico. Se trata de poner a prueba si las medidas de análisis de frecuencias explican significativamente las puntuaciones en escalas de síntomas de TDAH independientemente y de forma aditiva a una medida estándar de variabilidad de tiempos de respuesta (coeficiente de variación).

9.3. Hipótesis

Para este segundo estudio se plantearon las siguientes hipótesis:

1. Las oscilaciones de baja frecuencia (0.01-0.1 Hz) explicarán significativamente las puntuaciones de padres en las subescalas de TDAH.
2. La potencia de las oscilaciones de baja frecuencia explicará una proporción significativa de la varianza en puntuaciones más allá de la explicada por el coeficiente de variación en tiempos de respuesta.

9.4. Muestra, material y procedimiento

El presente estudio parte de la misma muestra, diseño y procedimientos que el estudio previo (Capítulos VII y VIII), pero los análisis de datos van más allá. La descripción de la muestra, material y procedimientos ha sido detallada en el Capítulo VII. Brevemente, la muestra estaba formada por un único grupo de 98 participantes, 66

Segundo estudio: relación entre oscilaciones de baja frecuencia y el TDAH

niños (67,35%) y 32 niñas (32,65%), con edades comprendidas entre 8 y 13 años (media: 9.9; desviación típica: 1.4 años). Los padres completaban un cuestionario de información general y la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (*Conners' Parent Rating Scale-Revised Long Version*; Conners, 1997a), mientras los/as niños/as realizaban cuatro tareas de ordenador que eran parte de la batería Tareas de Control Ejecutivo (*Tasks of Executive Control*, TEC).

9.5. Variables

Las variables independientes de este estudio (Tabla 9.1) fueron halladas a través de técnicas de análisis de frecuencias (análisis con *wavelets*), siguiendo una metodología detallada posteriormente. Para la primera hipótesis, la variable independiente fue la potencia (energía) de la banda de oscilaciones de baja frecuencia que oscila entre 0.01 y 0.1 Hz (Monto et al., 2008), en cada una de las series de respuesta. Con ello se pretende poner a prueba si la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia explica significativamente las puntuaciones de padres en las subescalas de TDAH.

La segunda hipótesis de este estudio proponía que la potencia del espectro de oscilaciones de baja frecuencia explicaría una proporción significativa de la varianza en puntuaciones más allá de la explicada por el coeficiente de variación en tiempos de respuesta. En este caso, tanto el coeficiente de variación en tiempos de respuesta como la potencia de oscilaciones de baja frecuencia fueron variables independientes.

Finalmente, para análisis exploratorios, se tomaron también como variables independientes las potencias (energías) de tres bandas de frecuencia definidas a través

de aplicar el método descrito por Penttonen y Buzsáki (2003). Estas bandas son Slow-5 (oscila entre 0.01-0.027 Hz [períodos entre 37-101 s]), Slow-4 (0.027-0.073 Hz [14-37 s]) y Slow-3 (0.073-0.20 Hz [5-14 s]).

Tabla 9.1 Variables independientes

Hipótesis 1	Oscilaciones de baja frecuencia (0.01-0.1 Hz)
Hipótesis 2	Oscilaciones de baja frecuencia (0.01-0.1 Hz)
	Coefficiente de variación del tiempo de respuesta
Análisis Exploratorios	Banda Slow-5 (oscila entre 0.01-0.027 Hz [períodos entre 37-101 s])
	Banda Slow-4 (0.027-0.073 Hz [14-37 s])
	Banda Slow-3 (0.073-0.20 Hz [5-14 s])

Las variables dependientes fueron las mismas que se tomaron para el estudio anterior. Como queda descrito en el Capítulo VIII, se consideraron como variables dependientes las puntuaciones T en cinco subescalas de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a): dos subescalas primarias (*Problemas Cognitivos/Distracción* e *Hiperactividad*) y las tres subescalas compuestas más relacionadas con la clasificación del DSM-IV-TR (*DSM-IV: Inatento*, *DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo* y *DSM-IV: Total*; Tabla 8.2).

9.6. Análisis de datos

9.6.1. Introducción al análisis de frecuencias

Como se ha descrito en la sección de “Fundamentos Teóricos”, los análisis de frecuencias son operaciones matemáticas que miden el grado en que series de tiempos, como tiempos de respuesta, siguen patrones periódicos específicos. Este patrón se mide como frecuencia y la unidad es el Hercio (Hz), que indica el número de veces que ocurre un suceso repetitivo (ciclos o períodos) por unidad de tiempo. Por ejemplo, una señal que cambia cada segundo tiene una frecuencia de 1 Hz.

La técnica matemática del análisis de Fourier descompone una señal en sus componentes de frecuencia y proporciona una medida de la magnitud de cada componente (potencia del espectro; Hubbard, 1998). Sin embargo, el análisis de Fourier no contiene información sobre cambios en este patrón a lo largo del tiempo, sino que asume que la serie de tiempos es estacionaria (con media y varianza estables en el tiempo).

En contraste, las técnica de Transformada de *Wavelets* (*Wavelet Transform*) convierten la serie de tiempos de respuesta en una función de tiempo y frecuencia. De esta manera, la variabilidad se descompone tanto en tiempo como en frecuencia (Rioul y Flandrin, 1992; Vidakovic, 1999). El escalograma es generalmente conceptualizado como esta descomposición de la energía (Percival y Walden, 2000). La Transformada de *Wavelets* puede ser una función continua o discreta. Se utiliza para crear una familia de ondeletas generada a través de “escalar” (comprimir y dilatar) y traducir una ondeleta madre a lo largo del tiempo (Bruce, Cheridat y Burns, 2003).

9.6.2. Preparación de datos previa al análisis de frecuencias

Para el análisis de frecuencias, partimos de las series de tiempos de respuesta obtenidas en las tareas de ordenador. Este tipo de análisis requiere una serie continua de tiempos de respuesta. Por lo tanto, las omisiones, las respuestas imposibles de menos de 100 ms y los ensayos inhibitorios (ensayos no-go) se interpolaron calculando la media entre el tiempo de respuesta anterior y el tiempo de respuesta posterior disponible. En los casos de dos omisiones consecutivas, ambas se reemplazaban con el valor interpolado del previo dígito disponible y el siguiente disponible. Si el primer ensayo era una omisión, se reemplazaba por el valor del primer ensayo disponible. Si se presentaban varias omisiones al inicio, éstas eran sustituidas por el mismo valor del primer ensayo disponible. De igual modo, si el último ensayo era una omisión o los últimos ensayos eran omisiones, éste o éstos eran sustituidos por el valor del último ensayo disponible.

Se excluyeron los dos primeros ensayos de cada tarea para minimizar efectos de transición (Di Martino et al., 2008). Como se hizo en el estudio previo, las tareas de sujetos con más del 15% de omisiones fueron excluidas (Di Martino et al., 2008). La Figura 9.1 y la Figura 9.2 muestran ejemplos de las series de tiempos de respuesta:

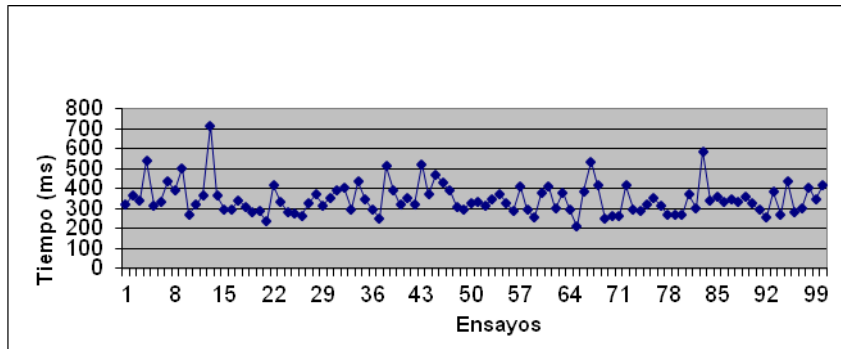


Figura 9.1 Ejemplo 1 de serie de tiempos de respuesta en una tarea 1-Back con inhibición en un sujeto.

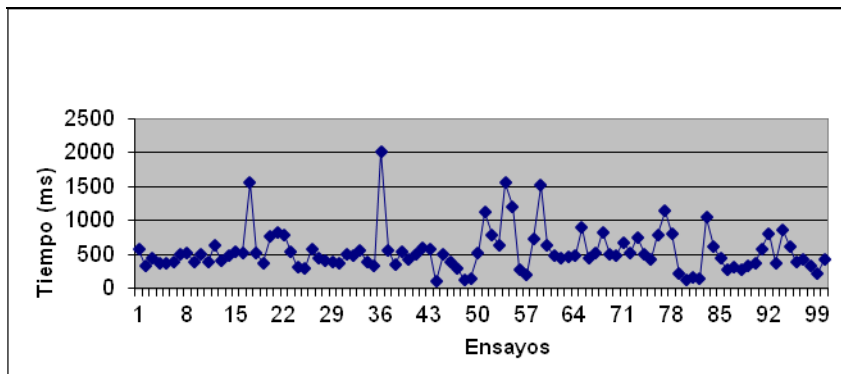


Figura 9.2 Ejemplo 2 de serie de tiempos de respuesta en una tarea 1-Back con inhibición en un sujeto.

A continuación, se obtuvo la serie de residuos para controlar los efectos de tipo de ensayo. Para cada sujeto se sustrajo la media de tiempo de respuesta del tipo de ensayo del tiempo de respuesta del individuo. Se consideraron dos tipos de ensayo (botón azul o rojo) para las tareas Zero-Back (0B) y One-Back (1B). En las tareas con ensayos no-go (Zero-Back con inhibición y One-Back con inhibición), se consideró un tipo adicional de ensayo (ensayo no-go). Por otra parte, era necesario realizar una transformación de los datos para asegurar una distribución normal, ya que el análisis de regresión asume que la distribución es normal (los residuos se distribuyen normalmente

con media cero). Para normalizar las distribuciones de tiempos de respuesta, se utilizó transformación logarítmica ($f[x] = \ln [x-a]$ con parámetro de desplazamiento $a = 100$). La serie de tiempos sobre la que se realizó el análisis de frecuencias fue la serie de residuos de los tiempos de respuesta con transformación logarítmica.

Antes de realizar los análisis de frecuencias, se analizó si la media y la desviación típica de los tiempos de respuesta variaban o se mantenían estables a lo largo de la serie. Para ello, se comparó la primera y la segunda mitad de cada tarea con respecto a media y desviación típica de tiempos de respuesta, utilizando la prueba t para muestras relacionadas y un nivel alpha de 0.05. Se observaron efectos de paso del tiempo en la tarea para dos de las cuatro tareas: la media en tiempos de respuesta durante la primera mitad de la tarea Zero-Back (0B) fue significativamente mayor que durante la segunda mitad, mientras que la desviación típica durante la segunda mitad de One-Back (1B) fue significativamente mayor durante la primera mitad. Por esta razón, y por consistencia con trabajos anteriores (Di Martino et al., 2008), se utilizó la Transformada de *Wavelets* para los análisis de frecuencias. El análisis de Fourier requiere que la media y la desviación típica sean estables a lo largo de la serie.

9.6.3. Análisis de frecuencias

Para calcular la energía de las oscilaciones de baja frecuencia y las tres bandas específicas, se aplicó el análisis con *wavelets* a la serie de residuos (transformados logarítmicamente) de los tiempos de respuesta. Para ello, se utilizó el programa matemático Matlab (*Matrix Laboratory*, laboratorio de matrices), un programa muy utilizado en investigación que permite la representación de datos y funciones, entre otras aplicaciones. Matlab cuenta con un lenguaje de programación propio y diversas

Segundo estudio: relación entre oscilaciones de baja frecuencia y el TDAH

cajas de herramientas (toolboxes), entre las que se encuentra una *caja* específica para el análisis de frecuencias. En la presente investigación se utilizó la función *tfrscalo* implementada con el programa Matlab (The MathWorks, Natick, Massachusetts) *Time-Frequency Toolbox* (<http://tftb.nongnu.org>).

La función *tfrscalo* requiere el establecimiento de diversos parámetros, los cuales dependen del intervalo entre estímulos y la duración de las pruebas. En el caso de este estudio, los parámetros fueron: 1:98, 12, 0.02, 0.5, 300,1. Los primeros dígitos (1:98) determinan el intervalo de ensayos que va a ser analizado. Las tareas incluían 100 ensayos pero los dos primeros fueron excluidos de los análisis debido a posible influencia de efectos de transición. Por lo tanto, se contaba con 98 ensayos a analizar.

El segundo dígito (12) se refiere a la longitud media en la frecuencia menor. Este valor modula la resolución de frecuencias y la resolución de tiempo. Cuando una de estas resoluciones aumenta, la otra disminuye. Tras observar la información aportada con diversos valores, se eligió 12 como longitud media.

Las frecuencias inferior y superior definen el intervalo de frecuencias sobre el cual realizaremos el análisis de frecuencias. Para determinar estas frecuencias, primero se debe conocer la frecuencia de muestreo. Por defecto, la función *tfrscalo* de Matlab asume 1 Hz como frecuencia de muestreo. En el caso de la batería de Tareas de Función Ejecutiva, el intervalo entre estímulos (el tiempo entre el comienzo de un estímulo hasta el comienzo del siguiente; Δt) varió entre 1750, 2000 y 2250 ms, con una media de 2000 ms, la cual se usó como frecuencia de muestreo ($1/2 = 0.5$ Hz). Esta simplificación

reduce la resolución por encima de 0.22 Hz, por ello se eligió una frecuencia superior por debajo de este nivel.

La frecuencia inferior es determinada por la duración de la tarea, siendo igual a la duración de la tarea dividida por 2. En este caso, cada tarea duraba alrededor de 200 segundos (100 ensayos * 2 segundos). Como estaban excluidos los dos primeros ensayos de cada tarea, se analizaron 98 ensayos a intervalos de $\Delta t=2$ s. Por lo tanto, la menor frecuencia para la que se puede calcular de forma fiable la potencia del espectro es aproximadamente 0.01 Hz ($1/(n\Delta t/2) = 1/(196/2) = 1/98$). Al introducirla como parámetro en Matlab, es preciso dividir el valor de la frecuencia menor por la frecuencia de muestreo, por ello el segundo parámetro es 0.02 (0.01/0.5).

La frecuencia superior es determinada por el intervalo entre estímulos (tiempo entre comienzo de un estímulo y comienzo del siguiente), siendo igual al “doble del ciclo”. En las tareas de ordenador utilizadas en esta investigación, la media del intervalo entre estímulos fue de 2 s (variando entre 1750, 2000 y 2250 ms). Por lo tanto, la frecuencia superior era 0.25 Hz ($1/(2*2) = 1/4$). El parámetro introducido en Matlab es la frecuencia superior dividida por la frecuencia de muestreo ($0.25/0.5 = 0.5$). Para los análisis, la frecuencia superior elegida fue 0.20, ya que la simplificación de utilizar el valor de la media del intervalo entre estímulos reduciría la resolución por encima de 0.22 Hz.

A continuación, se debe elegir el número de muestras de frecuencias, que especifica el número de bandas de frecuencia en que se divide el intervalo seleccionado. El número óptimo es el mínimo que ofrece una adecuada resolución. En este estudio, se

Segundo estudio: relación entre oscilaciones de baja frecuencia y el TDAH

eligió 300 como número de frecuencias en el intervalo. El último valor para la función de Matlab es constante (1).

Con estos datos, el intervalo de frecuencias que se podía examinar oscilaba entre 0.01 y 0.20 Hz. Los primeros análisis se centraron en las oscilaciones de baja frecuencia, oscilando entre 0.01 y 0.1 Hz (Monto et al., 2008). Para análisis exploratorios, se seleccionaron tres bandas de frecuencia definidas a través de aplicar el método descrito por Penttonen y Buzsáki (2003). Estas bandas fueron Slow-5 (oscila entre 0.01-0.027 Hz [períodos entre 37-101 s]), Slow-4 (0.027-0.073 Hz [14-37 s]) y Slow-3 (0.073-0.20 Hz [5-14 s]). La Figura 9.3 muestra un ejemplo de representación del análisis de frecuencias en una tarea One-Back con inhibición (1BI) en un sujeto. El paso del tiempo está representado en la línea horizontal, mientras que la línea vertical se refiere a la frecuencia en tiempos de respuesta. Los colores muestran la intensidad de cada frecuencia en cada momento, siendo el rojo la máxima potencia.

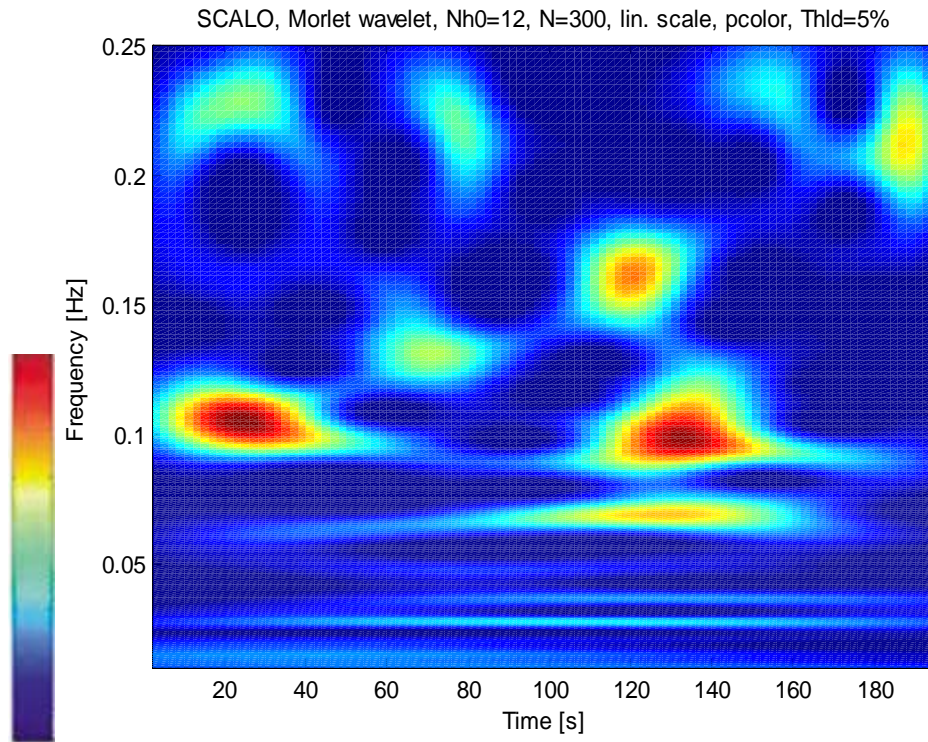


Figura 9.3 Ejemplo de representación del análisis de frecuencias en una tarea One-Back con inhibición en un sujeto.

La línea horizontal muestra el paso del tiempo (en segundos) y la vertical la frecuencia en tiempos de respuesta. Los colores representan la intensidad de cada frecuencia en cada momento. La barra de colores representa la distribución de la potencia de energía, correspondiendo el color rojo a la máxima potencia. Como puede observarse en la figura, la frecuencia 0.1 Hz tuvo la mayor potencia.

9.6.4. Análisis estadísticos sobre las oscilaciones de baja frecuencia

La primera hipótesis de este estudio plantea que las oscilaciones de baja frecuencia (0.01-0.1 Hz) explicarán significativamente las puntuaciones de padres en las subescalas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Para poner a prueba esta hipótesis, se examinó la relación entre la energía de oscilaciones de baja frecuencia (*Low Frequency Oscillations*, LFO) durante las tareas de la batería de Tareas de Control Ejecutivo y las tres subescalas globales DSM-IV-TR de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a; *DSM-IV: Inatento*, *DSM-IV:*

Segundo estudio: relación entre oscilaciones de baja frecuencia y el TDAH

Hiperactivo-Impulsivo y *DSM-IV: Total*) y las dos subescalas primarias de la Escala de Conners más relacionadas a los síntomas centrales del TDAH (*Problemas Cognitivos/Distracción* e *Hiperactividad*). En primer lugar, se planteaba si la potencia (energía) de LFO sola contribuía de forma significativa a explicar la variabilidad en puntuaciones de padres en escalas, controlando por sexo y edad. Para ello, se realizó un análisis de regresión en el que se modeló cada subescala como función de la potencia de LFO, controlando por edad y sexo; esto fue realizado de forma separada para la potencia de LFO durante cada tarea. Igual que en el estudio anterior (ver capítulo VIII), para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico *R* (R Development Core Team, 2003).

La segunda hipótesis se refiere a que la potencia del espectro de LFO explicará una proporción significativa de la varianza en puntuaciones más allá de la explicada por el coeficiente de variación en tiempos de respuesta (CVTR). Para poner a prueba esta hipótesis, se planteaba si la potencia de LFO contribuía a explicar la variabilidad en las subescalas controlando por CVTR además del sexo y la edad. Esta pregunta fue resuelta utilizando modelos de probabilidad de ratio, los cuales permiten comparar dos modelos y determinar si uno es significativamente diferente a otro. Por ello, se comparó un modelo que tiene como predictores la edad, el sexo y el CVTR con un modelo que, además, incluye la potencia de LFO como predictor. El objetivo era determinar si este segundo modelo (que incluye las oscilaciones de baja frecuencia) era significativamente mejor que el primero en la explicación de las subescalas de TDAH.

Tras analizar la contribución de la potencia de LFO, se realizaron análisis exploratorios. Se examinó si la potencia de las bandas de frecuencia de Slow-5, Slow-4

y Slow-3 contribuía a explicar la varianza de las subescalas. Para ello, se utilizó un modelo de regresión para cada subescala en función de cada espectro de baja frecuencia, controlando por edad y sexo. Como anteriormente, se calculó esta contribución de forma separada para cada banda de baja frecuencia durante cada tarea.

Para todos los análisis estadísticos, al igual que en el estudio anterior (ver capítulo VIII) se usaron modelos para datos correlacionados, con la intención de controlar las posibles correlaciones entre los resultados de niños de la misma familia. Por lo tanto, se utilizaron análisis de modelos de efectos mixtos utilizando la función *lmer* en el programa estadístico *R* (R Development Core Team, 2003). Para controlar las comparaciones múltiples, se aplicó corrección de Bonferroni. Para cada tarea, el valor significativo de la relación con las cinco subescalas de la Escala de Conners fue juzgado a un nivel alpha de 0.01 ($\alpha = 0.05/5 = 0.01$).

9.7. Resultados

9.7.1. Medidas de análisis de frecuencias como predictoras de las subescalas de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga

Los resultados en modelos de regresión lineal muestran que, aun controlando por sexo y edad, la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia (*Low Frequency Oscillations*, LFO) durante las tareas de Zero-Back con inhibición (0BI), One-Back (1B) y One-Back con inhibición (1BI) explicó proporciones significativas de la varianza de todas las subescalas ($p < 0.01$), con $100 \times R^2$ oscilando entre 5% y 7%. La potencia de LFO durante la tarea Zero-Back (0B) explicó una proporción significativa (6%) en dos subescalas ($p < 0.01$): *Problemas Cognitivos/Distracción* y *DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo*. La potencia de LFO en la tarea Zero-Back con inhibición (0BI) mostró la

Segundo estudio: relación entre oscilaciones de baja frecuencia y el TDAH

relación más estrecha con las subescalas, explicando de 10% (en *DSM-IV: Total*) a 17% (en *Problemas Cognitivos/Distracción*) de la varianza en las subescalas (Tabla 9.2).

Tabla 9.2 Oscilaciones de baja frecuencia como predictoras.

Porcentaje de varianza explicada ($100 \times R^2$) en subescalas de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a) por oscilaciones de baja frecuencia durante Zero-Back (0B), Zero-Back con inhibición (0BI), One-Back (1B) y One-Back con inhibición (1BI), tras controlar por edad, sexo y correlaciones entre miembros familiares.

<i>Subescalas de la Escala de Conners</i>	<i>0B</i>	<i>0BI</i>	<i>1B</i>	<i>1BI</i>
B. Problemas Cognitivos/Distracción	6* (p=0.005)	17* (p=0.0000015)	9* (p=0.00034)	8* (p=0.0010)
C. Hiperactividad	3 (p=0.0271)	12* (p=0.0000597)	6* (p=0.0017)	7* (p=0.00038)
L. DSM-IV: Inatento	3 (p=0.0352)	12* (p=0.000027)	5* (p=0.0059)	6* (p=0.0022)
M. DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo	6* (p=0.0067)	13* (p=0.000054)	7* (p=0.0021)	10* (p=0.00022)
N. DSM-IV: Total	3 (p=0.0339)	10* (p=0.000054)	5* (p=0.0027)	6* (p=0.0012)
Conners: Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a); 0B: Zero-Back, una tarea de elección de respuesta simple con un objetivo designado; 0BI: Zero-Back con un componente de inhibición. 1B: 1-Back; 1BI: 1-Back con un componente de inhibición; CVTR: Coeficiente de Variación de Tiempo de Respuesta; * Valores p significativos a nivel $p < 0.01$.				

La Figura 9.4 representa gráficamente estos resultados. Las columnas reflejan el porcentaje de variación explicado por la energía de oscilaciones de baja frecuencia en las distintas tareas en cada subescala.

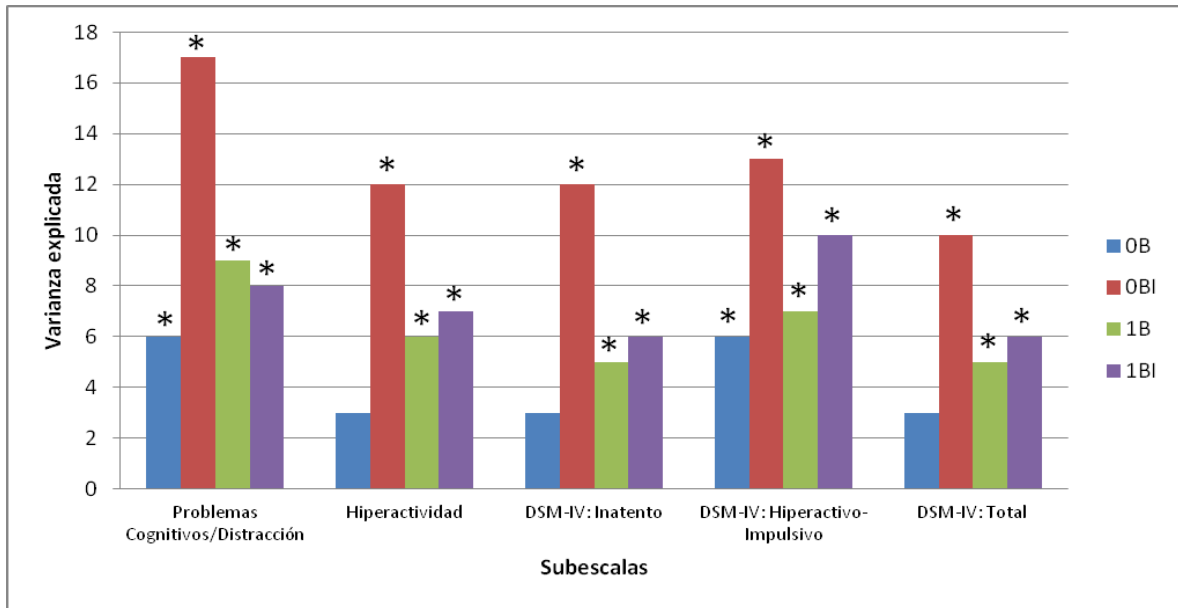


Figura 9.4 Oscilaciones de baja frecuencia como predictoras.

Porcentaje de variación explicado por las oscilaciones de baja frecuencia en las distintas tareas y en las subescalas de la de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a). OB: Zero-Back; OBI: Zero-Back con inhibición; 1B: One-Back; 1BI: One-Back con inhibición. * Valores p significativos a nivel $p < 0.01$.

9.7.2. Medidas de análisis de frecuencias más allá del coeficiente de variación

A continuación, se utilizaron modelos de probabilidad de ratio para comparar modelos que incluían el coeficiente de variación en tiempos de respuesta (CVTR) como predictor de las subescalas (controlando por sexo y edad) con modelos que además incluían la potencia de oscilaciones de baja frecuencia (*Low Frequency Oscillations*, LFO) como predictor. Los resultados mostraron que la potencia de LFO durante la tarea Zero-Back con inhibición (OBI) era un predictor significativo de la subescala *Problemas Cognitivos/Distracción*, incluso después de controlar por el CVTR en OBI (ver Tabla 9.3). Para la tarea One-Back con inhibición (1BI), añadir la potencia de LFO como predictor aumentó significativamente la proporción de varianza explicada por CVTR en tres subescalas (*Problemas Cognitivos/Distracción*, *Hiperactividad* y *DSM-IV*:

Segundo estudio: relación entre oscilaciones de baja frecuencia y el TDAH

Hiperactivo-Impulsivo). Esto parece reflejar que la potencia de LFO proporciona información sobre las subescalas más allá de la contenida en CVTR. Ninguna de las subescalas fue mejor explicada por la contribución adicional de la potencia de LFO durante la tarea Zero-Back (0B) o One-Back (1B).

Tabla 9.3 Oscilaciones de baja frecuencia más allá del coeficiente de variación.

Porcentaje de varianza explicado ($100 \times R^2$) en subescalas de la escala de Conners por el Coeficiente de Variación de Tiempo de Respuesta (CVTR) solo y por el CVTR añadido a la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia (LFO) durante 0B, 0BI, 1B y 1BI, tras controlar por edad, sexo y correlaciones entre miembros familiares.

<i>Subescalas de la Escala de Conners</i>	<i>0B</i>		<i>0BI</i>		<i>1B</i>		<i>1BI</i>	
	<i>CVTR</i>	<i>CVTR +LFO</i>	<i>CVTR</i>	<i>CVTR +LFO</i>	<i>CVTR</i>	<i>CVTR +LFO</i>	<i>CVTR</i>	<i>CVTR +LFO</i>
B. Problemas de Nivel Cognitivo/Distracción	3	6	11*	17*	7*	9*	2	9*
C. Hiperactividad	1	3	7*	12*	5*	6*	3	8*
L. DSM-IV: Inatento	1	3	9*	12*	2	5	3	7
M. DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo	2	6	7*	13*	7*	8*	4	10*
N. DSM-IV: Total	1	3	7*	10*	4*	5*	3	6

Conners: Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a); 0B: Zero-Back, una tarea de elección de respuesta simple con un objetivo designado; 0BI: Zero-Back con un componente de de inhibición. 1B: 1-Back; 1BI: 1-Back con un componente de inhibición; **Negrita:** Al añadir la energía de oscilaciones de baja frecuencia como predictor, aumenta significativamente la varianza explicada en las subescalas por CVTR, edad y sexo ($p < 0.01$); * $p < 0.01$.

La siguiente figura (Figura 9.5) representa gráficamente los resultados anteriores. Cada línea se refiere a una tarea de ordenador. Las columnas azules muestran el porcentaje de varianza explicado en las subescalas por el CVTR solo. Las columnas rojas representan el porcentaje de varianza explicado cuando se añade la potencia de LFO como predictor.

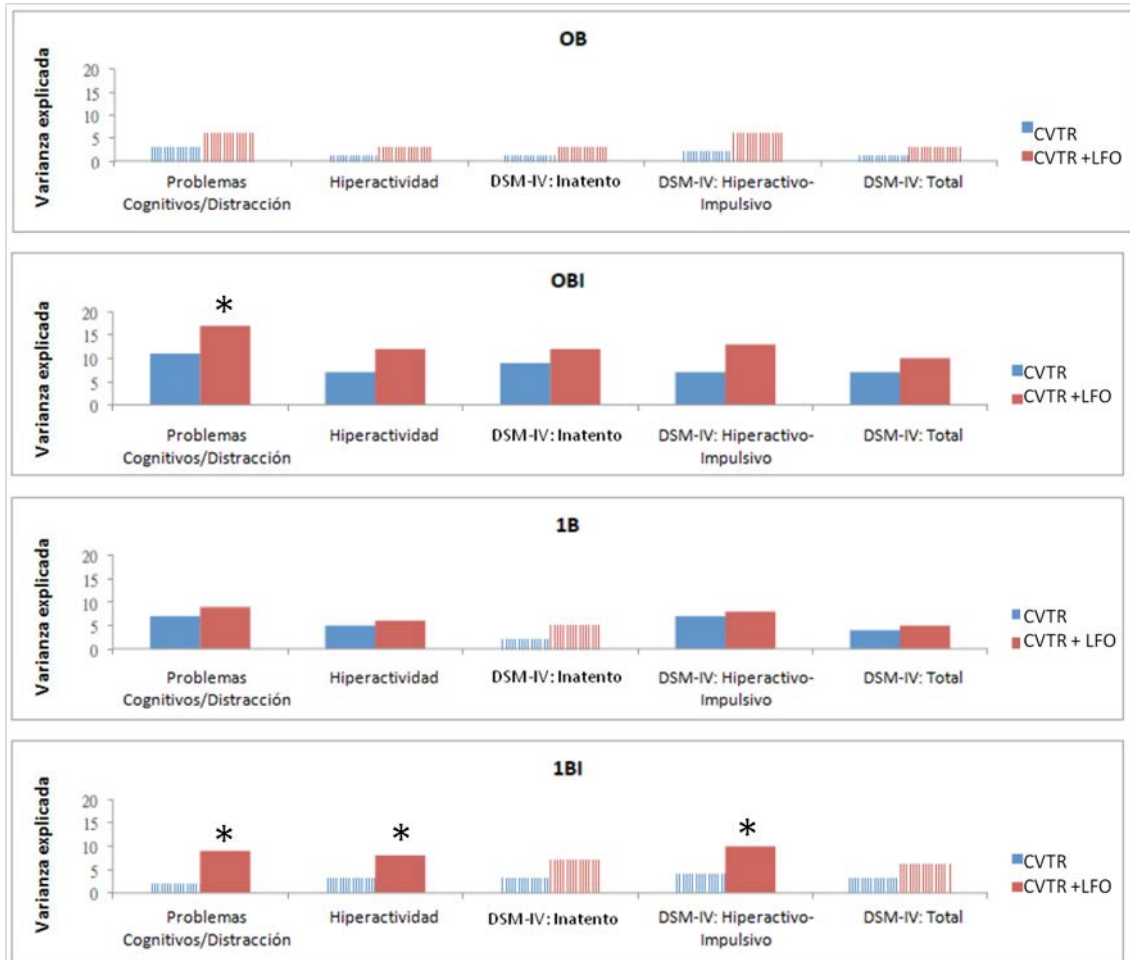


Figura 9.5 Oscilaciones de baja frecuencia más allá del coeficiente de variación.

Porcentaje de varianza explicado ($100 \times R^2$) en subescalas de la escala de Conners por el Coeficiente de Variación de Tiempo de Respuesta (CVTR) solo y por el CVTR añadido a la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia (LFO) durante OB, OBI, 1B y 1BI, tras controlar por edad, sexo y correlaciones entre miembros familiares. Cada línea representa una tarea de ordenador. Las columnas azules muestran el porcentaje de varianza explicado en las subescalas por el CVTR solo. Las columnas rojas representan el porcentaje de varianza explicado cuando se añade la potencia de LFO como predictor. Las columnas de relleno sólido indican un porcentaje de varianza explicada significativo ($p < 0.01$). El * indica los casos en que al añadir LFO se aumenta la varianza explicada de forma significativa.

9.7.3. Análisis exploratorios: Slow-3, Slow-4, Slow-5

La Tabla 9.4 y la Figura 9.6 muestran el porcentaje de varianza en las puntuaciones de las subescalas explicado por cada una de las bandas de baja frecuencia (Slow-3, Slow-4 y Slow-5), controlando por sexo y edad y teniendo en cuenta las correlaciones entre miembros de familia. La potencia del espectro Slow-3 durante cada una de las tareas de la batería de Tareas de Control Ejecutivo explicó proporciones significativas de cada una de las subescalas, variando entre el 4% y el 12%. El espectro Slow-4 durante la tarea Zero-Back con inhibición (0BI) explicó proporciones significativas de varianza en todas las subescalas, oscilando entre el 9% y el 16%. El espectro Slow-4 durante la tarea One-Back (1B) explicó significativas proporciones de varianza en cuatro subescalas (todas excepto *DSM-IV: Inatento*), variando entre el 5% y el 7%; Slow-4 durante One-Back (1B) explicó proporciones significativas en tres subescalas, variando entre 4% y 7%; Slow-4 durante la tarea One-Back con inhibición (1BI) no fue significativo para ninguna subescala. El espectro Slow-5 durante 0BI y durante la tarea One-Back con inhibición explicó proporciones significativas de varianza en todas las subescalas, variando de 7% a 13%. El espectro de Slow-5 durante la tarea One-Back explicó tres subescalas (del 4% al 7%), mientras que este espectro durante la tarea Zero-Back no fue significativo para ninguna subescala.

Tabla 9.4 Slow-3, Slow-4 y Slow-5 como predictoras.

Porcentaje de varianza explicada ($100 \times R^2$) en las subescalas de la Escala de Conners por cada espectro de ondas de baja frecuencia en las tareas 0B, 0BI, 1B y 1BI, tras controlar por edad, sexo y correlaciones entre miembros de familia.

<i>Subescalas de la Escala de Conners</i>	<i>ESPECTRO SLOW-3</i>				<i>ESPECTRO SLOW-4</i>				<i>ESPECTRO SLOW-5</i>			
	<i>0B</i>	<i>0BI</i>	<i>1B</i>	<i>1BI</i>	<i>0B</i>	<i>0BI</i>	<i>1B</i>	<i>1BI</i>	<i>0B</i>	<i>0BI</i>	<i>1B</i>	<i>1BI</i>
B. Problemas de Nivel Cognitivo/Distracción	8*	12*	8*	9*	7*	16*	7*	4	4	13*	7*	8*
C. Hiperactividad	6*	10*	7*	7*	5*	9*	5*	4	2	10*	4*	8*
L. DSM-IV: Inatento	5*	9*	6*	7*	4	12*	5	3	2	8*	3	7*
M. DSM-IV: Hiperactivo-Impulsivo	7*	11*	9*	7*	7*	11*	6*	6	4	11*	4	10*
N. DSM-IV: Total	4*	8*	6*	5*	4	9*	4*	3	1	8*	4*	7*

Conners: Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a); 0B: Zero-Back, una tarea de elección de respuesta simple con un objetivo designado; 0BI: Zero-Back con un componente de de inhibición. 1B: 1-Back; 1BI: 1-Back con un componente de inhibición. * $p < 0.01$.

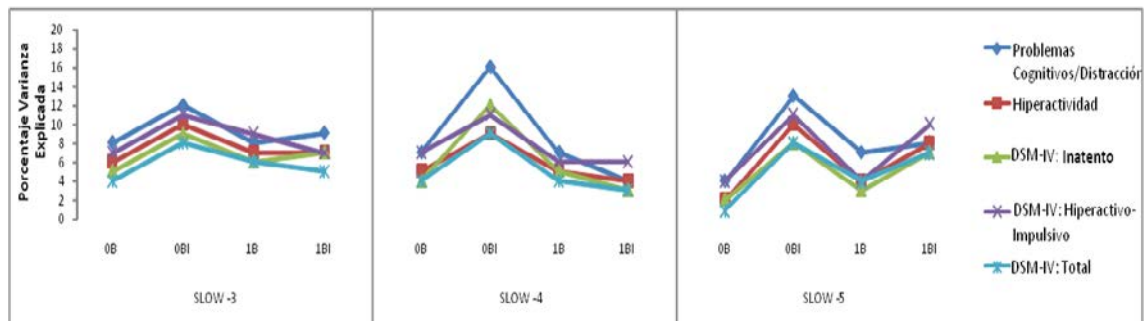


Figura 9.6 Slow-3, Slow-4 y Slow-5 como predictoras.

Porcentaje de varianza explicada ($100 \times R^2$) en las subescalas de la Escala de Conners por cada espectro de ondas de baja frecuencia en las tareas 0B, 0BI, 1B y 1BI, tras controlar por edad, sexo y correlaciones entre miembros de familia.

9.7.3. Análisis post-hoc: relación entre la potencia de oscilaciones de baja frecuencia y el rendimiento en tareas

Finalmente, se realizó un análisis post-hoc a modo exploratorio. Se calculó la proporción de varianza explicada por la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia en precisión (número de respuestas correctas), número de omisiones, número errores directos (número de respuestas incorrectas en ensayos go) y número de errores de comisión (respuestas en ensayos no-go en tareas que incluían inhibición). Los resultados muestran que la potencia de LFO explicó significativamente todas estas medidas de rendimiento (ver Tabla 9.5).

Tabla 9.5 Medidas de precisión como predictoras.

Porcentaje de varianza explicada ($100 \times R^2$) en precisión, omisiones, errores directos y errores de comisión por la energía de oscilaciones de baja frecuencia en las tareas 0B, 0BI, 1B y 1BI, tras controlar por edad, sexo y correlaciones entre miembros familiares.

	<i>0B</i>	<i>0BI</i>	<i>1B</i>	<i>1BI</i>
Precisión	17*	11*	22*	10*
Omisiones	7*	4*	31*	17*
Errores directos	17*	16*	14*	11*
Errores de comisión	n.a.	15*	n.a.	17*
0B: Zero-Back, una tarea de elección de respuesta simple con un objetivo designado; 0BI: Zero-Back con un componente de de inhibición. 1B: 1-Back; 1BI: 1-Back con un componente de inhibición; n.a.: no aplicable. * $p < 0.01$.				

9.8. Resumen de resultados y discusión del segundo estudio

El primer objetivo de este estudio era analizar si las medidas de análisis de frecuencias, tales como la potencia de oscilaciones de baja frecuencia (*Low Frequency Oscillations*, *LFO*) en tiempos de respuesta, explican significativamente las

puntuaciones en escalas de síntomas de TDAH en una muestra de niños mayoritariamente latinos. Como se esperaba, se halló que la potencia de LFO en los tiempos de respuesta en las cuatro tareas de ordenador explicó significativamente las puntuaciones en las subescalas seleccionadas de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a). En segundo lugar, se pretendía analizar si la potencia de LFO en tiempos de respuesta proporciona más información en la explicación de las puntuaciones en escalas de síntomas de TDAH que el coeficiente de variación en tiempos de respuesta (CVTR) solo. Los resultados muestran que, en varias ocasiones, añadir la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta como predictor aumentó significativamente las proporciones de varianza explicada en subescalas de inatención e hiperactividad/impulsividad, más allá de los efectos de CVTR.

Estos resultados son consistentes con un estudio anterior que muestra que los análisis de frecuencias proporcionan información adicional más allá de los análisis de dominio de tiempo para diferenciar niños con TDAH (Di Martino et al., 2008). En el presente estudio, esta relación fue observada utilizando medidas dimensionales de severidad de síntomas. Además, en contraste con estudios anteriores (Di Martino et al., 2008; Geurts et al., 2008; Johnson et al., 2007), que sólo usaban una tarea con duraciones variables entre 5.5 y 18 minutos, en esta investigación se utilizó una batería de tareas cognitivas breves (~ 3 min 20 s) diseñadas para medir diferentes aspectos de función ejecutiva.

La potencia de las oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta durante la tarea de elección simple de respuesta (OB) sólo explicó dos subescalas de

Segundo estudio: relación entre oscilaciones de baja frecuencia y el TDAH

TDAH en contraste con la potencia de LFO en las demás tareas más complejas, donde explicó las cinco subescalas. Al añadir la potencia de LFO al CVTR durante la tarea Zero-Back (0B) y Zero-Back con inhibición (0BI) aumentó significativamente la proporción de varianza explicada para la subescala *Problemas Cognitivos/Distracción*; la potencia de LFO en tiempos de respuesta durante la tarea One-Back con inhibición también aumentó significativamente la proporción de varianza explicada en dos subescalas de Hiperactividad.

Mayor investigación podría examinar por qué al introducir un componente inhibitorio se aumentó la proporción de puntuaciones explicadas por la potencia de LFO. Podemos especular que el hecho de requerir varias habilidades al mismo tiempo (inhibición y atención) desenmascara o aumenta déficits subyacentes en la coordinación de redes neuronales. Debido a que las tareas fueron presentadas en orden fijo, en lugar de orden contrabalanceado, no es posible diferenciar hasta qué punto la necesidad de más carga cognitiva interactúa con la potencia de LFO.

Aunque se necesitan futuros estudios para clarificar estos puntos, los resultados de este estudio sugieren que la relación entre la potencia de LFO en tiempos de respuesta y los síntomas de TDAH puede ser observada utilizando tareas simples de selección de respuesta. Estos resultados contrastan con la falta de relación entre el diagnóstico de TDAH y la variabilidad en tiempos de respuesta referido por Geurts y colaboradores, a pesar del uso de tres métodos de análisis que incluyeron análisis de Fourier en amplias muestras de niños con TDAH y controles de desarrollo normal (Geurts et al., 2008). Una posible explicación de esta diferencia es que el análisis de Fourier puede perder información de características de las LFO que en este estudio se

aprecian incluso en tareas breves. Además, los sujetos con TDAH en el estudio de Geurts y colaboradores (2008) fueron diagnosticados cuidadosamente y relativamente libres de condiciones de comorbilidad; los sujetos de esta investigación no fueron explícitamente diagnosticados y fueron seleccionados para proporcionar un rango natural de severidad de síntomas. Estos factores pueden haber influido en las diferencias de los resultados de este estudio.

Los análisis exploratorios en bandas de frecuencia específicas dentro y por encima de la frecuencia de LFO indican que todas las bandas de baja frecuencia estaban relacionadas con las puntuaciones en escalas de TDAH. La banda Slow-3 mostró los resultados más significativos, explicando las cinco subescalas en las cuatro tareas. Las bandas Slow-4 y Slow-5 estaban casi tan relacionadas, cada una con relaciones significativas en tres tareas (todas excepto la tarea 1BI para Slow-4 y la tarea 0B para Slow-5). Estos hallazgos contrastan con los resultados de estudios previos que han mostrado que Slow-4 está más relacionado con la variabilidad que Slow-3 o Slow-5 (Di Martino et al., 2008). En general, no se observan diferencias significativas entre las bandas de frecuencia específicas: todas estuvieron significativamente relacionadas con las subescalas del Conners y medidas de precisión como errores. Como una primera aproximación, estos datos coinciden con hallazgos de Monto y colaboradores (2008) muestran que seis bandas de frecuencia de electroencefalograma se englobaban en LFO y estaban igualmente relacionadas con fluctuaciones en la detección sensorial (Monto et al., 2008).

Una de las limitaciones de este estudio es el uso de un intervalo entre-ensayos variable, que oscila entre 1750, 2000 y 2250 ms y que se aproximó con la media de

Segundo estudio: relación entre oscilaciones de baja frecuencia y el TDAH

2000 ms como frecuencia de muestreo. Esto sólo redujo la resolución de frecuencia mínimamente sobre 0.22 Hz, así que se excluyeron frecuencias superiores a 0.20 Hz. Otra limitación es la falta de entrevistas de diagnóstico. El estudio fue diseñado con un acercamiento dimensional, con un interés principal en medidas continuas de características de TDAH y evitando clasificaciones dicotómicas del trastorno. Una ventaja de esta propuesta fue la brevedad de las tareas de ordenador, lo cual hizo posible llevar a cabo el estudio en un entorno clínico donde se pudo recoger una amplia muestra de población latina, que suele estar escasamente representada en estudios de investigación (Bauermeister et al., 2003).

En conclusión, las oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta explican una proporción de varianza en las puntuaciones de escalas de síntomas de TDAH completadas por padres. Este hallazgo sugiere que los análisis de frecuencia pueden ser una metodología apropiada para buscar relaciones entre conductas y procesos fisiológicos subyacentes.

X. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno neuropsiquiátrico muy prevalente en niños/as en edad escolar que se caracteriza por síntomas duraderos y disfuncionales de inatención, hiperactividad e impulsividad. Este trastorno implica un patrón de comportamientos, presente en múltiples contextos (ej. casa y colegio), que puede dar lugar a problemas en el funcionamiento social, educativo o laboral. La investigación muestra que el TDAH surge de la combinación de múltiples factores en interacción (Kieling et al., 2008), existiendo factores de riesgo ambientales, factores genéticos y factores que emergen de la interacción gen-ambiente. Para realizar el diagnóstico, se lleva a cabo una evaluación clínica con entrevistas psiquiátricas/psicológicas a los padres/madres y a veces con entrevistas adicionales a profesores (American Psychiatric Association, 2000). Los cuestionarios y escalas de síntomas son instrumentos útiles como información complementaria. Sin embargo, la información aportada por los padres en entrevistas y cuestionarios es subjetiva.

Es necesaria la búsqueda de medidas objetivas que ayuden a nivel diagnóstico y que faciliten la conexión entre los síntomas observables y los mecanismos cerebrales subyacentes (Castellanos y Tannock, 2002b). Los endofenotipos son constructos cuantificables o dimensionales que median la relación entre factores causales de riesgo y síntomas observables, constituyendo un índice del riesgo de manifestar un trastorno (Castellanos y Tannock, 2002b). Se han propuesto varios constructos neuropsicológicos como endofenotipos del TDAH, principalmente relacionados con déficits en funciones ejecutivas. Sin embargo, estos déficits no son una característica ni necesaria ni

suficiente para el diagnóstico del TDAH (Sonuga-Barke et al., 2008). Otra propuesta de endofenotipo con evidencia científica es la elevada variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta (Hervey et al., 2006; Castellanos et al., 2005). Castellanos y colaboradores (2005) enfatizaron la importancia de esta elevada variabilidad como posible endofenotipo para el TDAH, sugiriendo líneas de investigación relacionadas con el análisis de la asociación entre TDAH y la variabilidad en tiempos de respuesta.

El objetivo del primer estudio de esta investigación era poner a prueba la variabilidad intrasujeto como posible endofenotipo para el TDAH. Los resultados muestran una relación positiva entre aumento de variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta y puntuaciones en escalas de sintomatología de TDAH utilizando varias tareas de la batería de Tareas de Control Ejecutivo (Isquith et al., 2009). Es decir, niños/as con puntuaciones más elevadas en subescalas relacionadas con el TDAH de la Escala de Conners para Padres – Revisada: Versión Larga (Conners, 1997a) mostraron mayor variabilidad en tiempos de respuesta en varias tareas de ordenador. Estos resultados coinciden con estudios previos (Klein et al., 2006; Bellgrove, et al., 2005; Hervey et al., 2006; Leth-Steensen et al., 2000; Hynd et al., 1989) y sugieren que las medidas de variabilidad en tiempos de respuesta podrían ser usadas como correlato neuropsicológico del TDAH.

La propuesta de la elevada variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta como endofenotipo del TDAH ha derivado en nuevos intereses de investigación, planteando comprobar si esta variabilidad se produce de manera aleatoria o siguiendo patrones específicos. Usando técnicas de análisis de frecuencia, se ha comprobado que el patrón de variabilidad en tiempos de respuesta en personas con TDAH sigue patrones similares

a la oscilación de la actividad cerebral en estado de reposo (Castellanos et al., 2005). A través de técnicas de resonancia magnética funcional se han observado fluctuaciones de baja frecuencia en la actividad cerebral en momentos de inactividad (Biswal et al., 1995). Estas oscilaciones espontáneas parecen regular relaciones recíprocas entre redes neuronales anticorrelacionadas: redes de tareas positivas y redes de tareas negativas (Fox, Snyder, Vincent y Raichle, 2007; Fransson, 2005; Fransson, 2006).

La red “*default*” es una red de estado de reposo sincronizada por oscilaciones espontáneas de baja frecuencia (De Luca et al., 2006). Esta red podría representar una base fisiológica que muestra mayor actividad en estado de reposo que durante la realización de tareas dirigidas a metas (Raichle et al., 2001). Este circuito incluye la corteza parietal medial y lateral, la corteza medial prefrontal, el precuneus y el córtex cingulado posterior. En personas con TDAH, este “*default mode network*” parece estar alterado y presentar actividad incluso durante actividades dirigidas a metas, lo cual podría explicar los lapsus atencionales propios del TDAH (Castellanos et al., 2008). La variabilidad en tiempos de respuesta sigue patrones de oscilación similares a los observados en el “*default mode network*” y podría ser un reflejo de fluctuaciones espontáneas en circuitos cerebrales (Castellanos et al., 2005). En esta línea, se han realizado estudios que relacionan datos de variabilidad de tiempos de respuesta con datos de resonancia magnética funcional (Weissman et al., 2006) y variaciones en electroencefalograma (Monto et al., 2008).

El objetivo del segundo estudio era examinar si las medidas de análisis de frecuencias, tales como la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta, explicaban las puntuaciones en escalas de síntomas de TDAH

independientemente y más allá que el coeficiente de variación en tiempos de respuesta. Con ello se pretendía también poner a prueba la utilidad de las técnicas de análisis de frecuencias, analizando si esta metodología proporciona información adicional a la variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta para la discriminación de síntomas de TDAH.

Los resultados muestran que la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta en cuatro tareas de ordenador explica significativamente las puntuaciones en las escalas. Añadir la potencia de oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta como predictor incrementó significativamente las proporciones de varianza explicada por encima del coeficiente de variación en tiempos de respuesta en algunos casos. Por lo tanto, los resultados parecen mostrar que las oscilaciones de baja frecuencia en tiempos de respuesta predicen medidas dimensionales de síntomas de TDAH de forma independiente y más allá del coeficiente de variación en tiempos de respuesta. Estos hallazgos confirman estudios previos que muestran la utilidad del uso de técnicas de análisis de frecuencias para diferenciar a niños/as con TDAH (Di Martino et al., 2008).

Los resultados apoyan la hipótesis de la variabilidad en tiempos de respuesta como endofenotipo del TDAH y sugieren que los análisis de frecuencias son una metodología apropiada para unir respuestas de conducta y procesos fisiológicos subyacentes. Las secuencias de los tiempos de respuesta de niños/as con TDAH parecen seguir un patrón de variación similar al observado en la actividad cerebral durante estado de reposo. En esta línea se han llevado a cabo investigaciones que, usando técnicas de resonancia magnética funcional, buscan el correlato conductual de la

actividad cerebral. En concreto, Kelly y colaboradores (2008) mostraron que cuanto más fuerte era la correlación negativa entre el “*default mode network*” y las redes cerebrales de tarea positiva, menos variable era la conducta. Es decir, los tiempos de respuesta eran más homogéneos (sin lapsus atencionales) en niños/as que inhibían la actividad del “*default mode network*” durante la realización de tareas, para las cuales se activaba la red neuronal de tarea positiva.

Diversos estudios parecen confirmar también un correlato genético de la elevada variabilidad. En una tarea de atención sostenida, Bellgrove y colaboradores (2005a) hallaron que el grupo de personas con dos o más copias del alelo 10 repetido en la región del gen transportador de la dopamina DAT1, mostró mayor variabilidad de respuesta. El aumento de variabilidad también ha sido relacionado con la falta del alelo 7 repetido del gen receptor de la dopamina D4 (DRD 4; Johnson et al., 2008). Por lo tanto, la elevada variabilidad podría ser un endofenotipo que pone en relación la conducta observable, mecanismos fisiológicos a nivel cerebral y la genética.

La función de las oscilaciones espontáneas de baja frecuencia en estado de reposo es aún desconocida (Kelly et al., 2008). Su correspondencia con sistemas funcionales (Biswal et al., 1995; Margulies et al., 2007) sugiere que reflejan comunicación entre neuronas (Buzsaki, 2006). Se ha propuesto que la actividad espontánea sirve para mantener la integridad funcional de redes neuronales a través de reforzar conexiones sinápticas (Pinsk y Kastner, 2007). Sin embargo, cuando estas oscilaciones aparecen durante la realización de tareas, pueden afectar al procesamiento cognitivo (Fox et al., 2006). Castellanos y colaboradores (2005) retomaron la propuesta del déficit catecolaminérgico en la explicación del TDAH y propusieron que la

deficiencia en catecolaminas podría influir en la modulación apropiada de las oscilaciones de baja frecuencia. Una modulación alterada podría constituir una causa de frecuentes lapsus atencionales, que darían lugar a síntomas como dificultades para mantener la atención o desorganización.

La limitación más notable del presente estudio, que fue debida a la estrategia dimensional utilizada, fue la falta de diagnósticos formales derivados de entrevistas psiquiátricas estructuradas. Siguiendo la propuesta planteada por la *Agenda para la Investigación del DSM-V* (Kupfer et al., 2004), se eligió una perspectiva dimensional del TDAH, considerándolo como el extremo de un continuum de funcionamiento. Este enfoque entiende que las características del TDAH podrían estar presentes también en población general, pero en menor grado que en personas con el trastorno. Por ello, en lugar de hacer dos grupos para el estudio (con o sin diagnóstico de TDAH), se planteó elegir un único grupo con variabilidad de intensidad de sintomatología. La muestra contaba con niños/as con elevada sintomatología de TDAH (muchos con diagnóstico de TDAH, según informaba la familia en los formularios de historia clínica) a niños/as con escasos síntomas, con todo un abanico de intensidad de entre ambos extremos. La perspectiva dimensional del TDAH es coherente con el enfoque correlacional del estudio, planteando que niños/as con mayor intensidad de síntomas presentan mayor variabilidad en sus tiempos de respuesta y más relación con patrones de oscilación de baja frecuencia. Otra limitación de este estudio es la exclusiva dependencia de la respuesta de padres y la falta de medidas de profesores o clínicos.

A pesar de estas limitaciones, se encontraron relaciones significativas entre puntuaciones relacionadas con escalas de TDAH y variabilidad intrasujeto, con hasta un

11% de la varianza explicada, incluso tras controlar por sexo y edad, utilizando tareas de ordenador fáciles de administrar y escalas sencillas. Este estudio pretendía poner a prueba la aplicabilidad de un abordaje que puede ser fácilmente utilizado en investigaciones de mayor escala, las cuales también incluirían población minoritaria. En acuerdo con ello, se limitó el tiempo requerido a una única visita breve y desarrollamos el estudio en inglés o español. Estas modificaciones permitieron incluir una muestra importante de participantes mayoritariamente latinos, que no habían sido estudiados previamente en cuanto a la relación entre variabilidad intrasujeto y TDAH. Se incluyeron individuos que estaban siendo tratados con estimulantes ($n=11$), los cuales no fueron medicados en el día previo a la prueba, como se suele hacer en estudios de investigación. Cuatro niños que seguían tratamiento con neurolépticos fueron incluidos pero no se les pidió que dejaran de tomar la medicación en ningún momento, debido a razones éticas. Análisis confirmatorios demostraron un patrón similar de resultados incluso cuando se incluyeron a esos cuatro participantes.

Como conclusión, destaca la relación positiva entre variabilidad en tiempos de respuesta en tareas de ordenador y escalas de síntomas de TDAH, apoyando la propuesta de elevada variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta como endofenotipo o correlato neuropsicológico del TDAH. Además, el uso de técnicas de análisis de frecuencias ha demostrado ser útil para una mejor discriminación de síntomas de TDAH. Estas técnicas ayudan a conectar mecanismos fisiológicos subyacentes, como oscilaciones en actividad cerebral, con conducta observable, como patrones de variación en tiempos de respuesta. Estos hallazgos muestran la importancia de obtener datos de tiempos de respuesta y examinar cuantitativamente medidas de

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

variabilidad intrasujeto como un posible endofenotipo para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

XI. APORTACIONES DE LOS ESTUDIOS Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Los estudios presentados apoyan la propuesta planteada por Castellanos y Tannock (2002b) y Castellanos y colaboradores (2005) en cuanto a la relación entre la variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta y síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y a la importancia de analizar estas series de tiempos de respuesta. Los datos de esta investigación, coherentes con otros estudios (Klein et al., 2006; Hervey et al., 2006; Di Martino et al., 2008), permiten responder a preguntas de investigación previas, informando sobre una fuerte asociación entre TDAH y variabilidad en respuestas, la cual sigue patrones específicos de oscilación, en lugar de constituir un “ruido” con actividad al azar.

Los resultados apoyan también la hipótesis que plantea que la variabilidad intrasujeto refleja procesos causalmente relacionados con el TDAH, pudiendo considerarse un correlato de mecanismos patofisiológicos subyacentes y, por lo tanto, un endofenotipo. Se trataría de una medida objetiva de características de TDAH, pudiendo constituir una herramienta de utilidad para información diagnóstica y para una mejor comprensión del trastorno. Sin embargo, también se ha observado que la elevada variabilidad está presente en el envejecimiento normal, daño traumático cerebral y otras patologías cerebrales (Castellanos y Tannock, 2002b). La variabilidad podría ser una disfunción común en estas poblaciones. Son necesarios más estudios de investigación para entender mejor esta variabilidad intrasujeto y para determinar si la variabilidad presente en TDAH tiene características propias y específicas.

La aportación principal de estos estudios es destacar que las medidas obtenidas a través de análisis de frecuencias, referidas a oscilaciones de baja frecuencia, predicen sintomatología relacionada con el TDAH, más allá de medidas globales de variabilidad. Estos resultados son coherentes con estudios previos que utilizaban este tipo de técnicas para discriminar niños/as con TDAH (Di Martino et al., 2008; Johnson et al., 2007) y parecen demostrar que las técnicas de análisis de frecuencias son útiles en el campo de la neurociencia. Próximas investigaciones podrían incluir datos simultáneos de medidas fisiológicas, como ritmo cardíaco y fluctuaciones hemodinámicas cerebrales, junto a medidas de atención, como precisión o series de tiempos de respuesta. Son necesarios estudios que analicen en mayor profundidad las relaciones entre fluctuaciones en el “*default mode network*”, aumento de pensamiento interior independiente del estímulo, lapsus de atención en la tarea y problemas periódicos en la ejecución (Sonuga-Barke y Castellanos, 2008). Se espera que en los casos en que las oscilaciones de baja frecuencia excedan un límite de interferencia (aún por definir de forma precisa), habrá intrusiones de pensamiento introspectivo que ocasionarán disminuciones en la atención a la tarea. En esta línea, se han comenzado a realizar estudios como el de Kelly y colaboradores (2008), que analizan la relación entre oscilaciones en tiempos de respuesta y fluctuaciones en actividad cerebral a través de técnicas de resonancia magnética.

Estas investigaciones podrían también ayudar a entender los mecanismos del TDAH y su comprensión como trastorno del neurodesarrollo. Usando técnicas de resonancia magnética funcional, Sato, Hoexter, Castellanos y Rohde (2012) han observado que los patrones anormales de oscilación presentes en adultos con TDAH son similares a los hallados en personas más jóvenes de desarrollo normal. Un estudio de

West y colaboradores (2002) examina la variabilidad en relación con la edad y la complejidad de la tarea. Los resultados muestran que la variabilidad en la ejecución era similar en adultos mayores y más jóvenes ante tareas que requieren mínimo control ejecutivo, pero la variabilidad es superior en los mayores cuando las tareas requieren más control ejecutivo. Estos datos parecen mostrar que el envejecimiento está relacionado con mayor variabilidad. Son necesarias nuevas investigaciones que examinen la asociación entre el TDAH, déficits en maduración cerebral y envejecimiento.

Otra aportación relevante de los estudios presentados consiste en la importancia otorgada al análisis de la actividad en reposo. De forma tradicional, se han estudiado en detalle los procesos cognitivos y neurológicos que suceden ante la realización de tareas. En contraste, cada vez son más los estudios que apoyan la importancia de la actividad cerebral cuando se está en reposo. Buckner y Vincent (2007) proponen que la actividad en reposo puede reflejar funciones neuronales que consolidan el pasado, estabilizan conexiones cerebrales y nos preparan para el futuro. El estudio de esta actividad en reposo puede ser relevante para entender diversas condiciones clínicas, no sólo el TDAH, sino también la Enfermedad de Alzheimer y el autismo.

Castellanos y colaboradores (2005) sugieren futuras líneas de investigación para estudiar el efecto del metilfenidato en la variabilidad y en las oscilaciones. Este análisis podría ayudar a conocer mejor el sustrato neuronal de la variabilidad y a observar respuestas ante el tratamiento. Estudios con variedad de tareas, orden de tareas, estados y contextos, podrían analizar si la variabilidad intrasujeto en tiempos de respuesta varía en función de estos factores. Sonuga-Barke y Castellanos (2008) sugirieron que la

disminución de las oscilaciones de baja frecuencia en el paso de reposo a actividad debería ocurrir independientemente del contenido de la tarea a realizar, requiera ésta elevada o escasa complejidad cognitiva. En esta línea, un estudio de Vaurio y colaboradores (2009) en el que se usan técnicas de análisis de frecuencias (Transformada de Fourier) muestra que, en personas con TDAH, la potencia en una banda de baja frecuencia es mayor ante una tarea simple que ante una tarea compleja. Futuras líneas de investigación podrían poner a prueba la hipótesis propuesta por Sonuga-Barke y Castellanos (2008) que postula que el grado de atenuación de las oscilaciones de baja frecuencia cuando se pasa de reposo a actividad, variará en función de factores del estado o tarea (cansancio, aburrimiento, motivación) y de factores individuales, como por ejemplo déficits en regulación de estado.

El análisis de procesos internos utilizando técnicas de análisis de frecuencias puede ser también de utilidad para el estudio de los distintos subtipos de TDAH. Desde una perspectiva clínica, se ha observado un fenotipo propio en personas que presentan significativos problemas de atención, con interferencia a nivel escolar y social, pero sin presentar sintomatología de hiperactividad o impulsividad. La investigación centrada en las diferencias por subtipos tiene aún pendiente determinar si estas personas con inatención presentan diferencias frente a las personas con hiperactividad o impulsividad en cuanto a combinaciones genéticas, funcionamiento cerebral o procesos cognitivos (Fernández-Perrone, Martín Fernández-Mayoralas y Fernández-Jaén, 2013).

Queda, por lo tanto, un largo camino por recorrer para comprender el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Encontrar endofenotipos que enlacen los datos de conducta observable con procesos fisiológicos internos ayudaría a entender en

mayor profundidad este trastorno y contribuiría al desarrollo de medidas de síntomas fiables. Para ello, es necesario contar con técnicas de análisis que permitan conectar sucesos que ocurren tanto en el plano conductual como en el fisiológico. La variabilidad intrasujeto parece ser un buen endofenotipo para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. El estudio del patrón de oscilación de esta variabilidad, a través de técnicas de análisis de frecuencias, predice mejor la sintomatología que las medidas globales de variabilidad. Asimismo, permite enlazar datos de conducta observable con procesos fisiológicos subyacentes, dando lugar a una comprensión más profunda del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Un mejor conocimiento del trastorno permitiría una detección más precisa y, por lo tanto, permitiría poner en marcha una intervención apropiada, dando lugar a una mejor calidad de vida en las personas con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y sus familias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achenbach, T. M. y Edelbrock, C. (1983). Manual for the Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Allen, G., Buxton, R. B., Wong, E. C., y Courchesne, E. (1997). Attentional activation of the cerebellum independent of motor movement. *Science*, 275, 1940-1943.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., y Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, 8, 231-240.
- Angold, A. y Costello, E. J. (2000). The Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 39-48.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Barkley, R. A., Edwards, G., Laneri, M., Fletcher, K., y Metevia, L. (2001). Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29, 541-556.
- Bauermeister, J. J., Canino, G., Bravo, M., Ramirez, R., Jensen, P. S., Chavez, L., Martinez-Taboas, A., Ribera, J., Alegria, M., y Garcia, P. (2003). Stimulant and psychosocial treatment of ADHD in Latino/Hispanic children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 851-855.

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

- Bellgrove, M. A., Barry, E., Johnson, K. A., Cox, M., Daibhis, A., Daly, M., Hawi, Z., Lambert, D., Fitzgerald, M., McNicholas, F., Robertson, I. H., Gill, M., y Kirley, A. (2007). Spatial attentional bias as a marker of genetic risk, symptom severity, and stimulant response in ADHD. *Neuropsychopharmacology (online)*.
- Bellgrove, M. A., Hawi, Z., Kirley, A., Fitzgerald, M., Gill, M., y Robertson, I. H. (2005a). Association between dopamine transporter (DAT1) genotype, left-sided inattention, and an enhanced response to methylphenidate in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 30, 2290-2297.
- Bellgrove, M. A., Hawi, Z., Lowe, N., Kirley, A., Robertson, I. H., y Gill, M. (2005b). DRD4 gene variants and sustained attention in attention deficit hyperactivity disorder: effects of associated alleles at the VNTR and -521 SNP. *American Journal of Medical Genetics: Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 136, 81-86.
- Bellgrove, M. A., Hawi, Z., Kirley, A., Gill, M., y Robertson, I. H. (2005c). Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia*, 43, 1847-1857.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., y Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34, 537-541.
- Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., y Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1904-1909.
- Bruce, L. M., Cheridat, A., y Burns, M. (2003). Wavelets: getting perspective. *IEEE Potentials*, 22, 24-31.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., Sheline, Y. I., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Morris, J. C. y Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and

Referencias bibliográficas

- functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, 25, 7709-7717.
- Buckner, R. L. y Vincent, J. L. (2007). Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *NeuroImage*, 37, 1091-1096.
- Bullock, T. H. (1997). Signals and signs in the nervous system: the dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 1-6.
- Buzsáki, G. y Draguhn, A. (2004). Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, 304, 1926-1929.
- Buzsáki, G. (2006). Rhythms of the Brain. Oxford University Press, New York.
- Casey, B. J., Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Schubert, A. B., Vauss, Y. C., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E., y Rapoport, J. L. (1997). Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 374-383.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E., Vauss, Y. C., Snell, J. W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A. L., Ritchie, G. F., Rajapakse, J. C., y Rapoport, J. L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 607-616.
- Castellanos, F. X. (1997). Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics*, 36, 381-393.
- Castellanos, F. X. (2002a). Anatomic magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4, 444-448.
- Castellanos, F. X. y Tannock, R. (2002b). Neuroscience of attention-deficit hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 617-628.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N., y

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

- Rapoport, J. L. (2002c). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288, 1740-1748.
- Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., Shaw, D., Shehzad, Z., Di Martino, A., Biswal, B., Sonuga-Barke, E. J. S., Rotrosen, J., Adler, L. A., y Milham, M. P. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 332-337.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Scheres, A., Di Martino, A., Hyde, C., y Walters, J. R. (2005). Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biological Psychiatry*, 57, 1416-1423.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., y Selikowitz, M. (2001). Electroencephalogram differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychophysiology*, 38, 212-221.
- Conners, C. K. (1997a). *Conners' Rating Scales-Revised Technical Manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, Inc.
- Conners, C. K. (1997b). *Conners' Rating Scales-Revised User's Manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, Inc.
- Conners, C. K., Sitarenios, G., Parker, J. D. y Epstein, J. M. (1998): The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26, 257-68.
- De Luca, M., Beeckman, C. F., De Stefano, N., Matthews, P.M., y Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29, 1359-1367.
- Di Martino, A., Ghaffari, M., Curchack, J., Reiss, P., Hyde, C., Vannucci, M., Petkova, E., Klein, D. F., y Castellanos, F. X. (2008). Decomposing intra-subject variability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 64, 607-614.

Referencias bibliográficas

- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, F. X., y Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47, 1051-1062.
- Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Buitelaar, J. K., Steenhuis, M. P., Minderaa, R. B., Kahn, R. S., y van Engeland, H. (2004). Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 332-340.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., y Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313-1323.
- Fassbender, C., Zhang, H., Buzy, W. M., Cortes, C. R., Mizuiri, D., Beckett, L., y Schweitzer, J. B. (2009). A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Research*, 1273, 114-128.
- Fernández-Perrone, A. L., Martín Fernández-Mayoralas, D., y Fernández-Jaén, A. (2013). Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: del tipo inatento al tipo restrictivo. *Revista de Neurología*, 56 (Supl 1), S77-84.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., y Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 9673-9678.
- Fox, M.D., Snyder, A. Z., Zacks, J. M. y Raichle, M. E. (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nature Neuroscience*, 9, 23-25.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., y Raichle, M. E. (2007). Intrinsic fluctuations within cortical systems account for intertribal variability in human behavior. *Neuron*, 56, 171-184.
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping*, 26, 15-29.

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

- Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, 44, 2836-2845.
- Fried, R., Petty, C. R., Surman, C. B., Reimer, B., Aleardi, M., Martin, J. M., Coughlin, J. F., y Biederman, J. (2006). Characterizing impaired driving in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 567-574.
- Gerring, J., Brady, K., Chen, A., Quinn, C., Herskovits, E., Bandeen-Roche, K., Denckla, M. B., y Bryan, R. N. (2000). Neuroimaging variables related to development of Secondary Attention Deficit Hyperactivity Disorder after closed head injury in children and adolescents. *Brain Injury*, 14, 205-218.
- Geurts, H. M., Verte, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., y Sergeant, J. A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 45, 836-854.
- Geurts, H. M., Grasman, R. P. P. P., Verte, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., van Karmmen, S. M., y Sergeant, J. A. (2008). Intra-individual variability in ADHD, autism spectrum disorders and Tourette's syndrome. *Neuropsychologia*, 46, 3030-3041.
- Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Casey, B. J., Kozuch, P., King, A. C., Hamburger, S. D., y Rapoport, J. L. (1994). Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 151, 665-669.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., y Kenworthy, L. (2000). *Behavior Rating Inventory of Executive Function*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Kenworthy, L., y Barton, R. M. (2002). Profiles of everyday executive function in acquired and developmental disorders. *Child Neuropsychology: Neuropsychology, Development and Cognition: Section C*, 8, 121-137.
- Gould, R. L., Brown, R. G., Owen, A. M., Bullmore, E. T. y Howard, R. J. (2006). Task-induced deactivations during successful paired associates learning: an effect of age but not Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 31, 818-831.

Referencias bibliográficas

- Happe, F., Booth, R., Charlton, R., y Hughes, C. (2006). Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: Examining profiles across domains and ages. *Brain and Cognition*, 61, 25-39.
- Helps, S., James, C., Debener, S., Karl, A. y Sonuga-Barke, E. J. (2008). Very low frequency EEG oscillations and the resting brain in young adults: a preliminary study of localization, stability and association with symptoms of inattention. *Journal of Neural Transmission*, 115, 279-285.
- Hervey, A. S., Epstein, J. N., Curry, J. F., Tonev, S., Eugene, A. L., Keith, C. C., Hinshaw, S. P., Swanson, J. M., y Hechtman, L. (2006). Reaction time distribution analysis of neuropsychological performance in an ADHD sample. *Child Neuropsychology*, 12, 125-140.
- Hill, D. E., Yeo, R. A., Campbell, R. A., Hart, B., Vigil, J., y Brooks, W. (2003). Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*, 17, 496-506.
- Holmes, A., Murphy, D. L., y Crawley, J. N. (2002). Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter. *Psychopharmacology*, 161, 160-167.
- Hubbard, B. B. (1998). The world according to wavelets: the story of a mathematical technique in the making, second edition, Peters, A. K., Wellesley, MA.
- Hurks, P. P. M., Adam, J. J., Vles, J. S. H., Kalff, A. C., Crolla, I. F. A. M., Hendriksen, J. G. M., Feron, F. J. M., Kroes, M., Steyaert, J., van Zeben, T. M. C. B., y Jolles, J. (2005). Controlled visuomotor preparation deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 19, 66-76.
- Hynd, G. W., Nieves, N., Connor, R. T., Stone, P., Town, P., Becker, M. G., Lahey, B. B., y Lorys, A. R. (1989). Attention deficit disorder with and without hyperactivity: reaction time and speed of cognitive processing. *Journal of Learning Disabilities*, 22, 573-580.
- Iadecola, C. (1998). Neurogenic control of the cerebral microcirculation: Is dopamine minding the store? *Nature Neuroscience* 1, 263-265.

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

- The International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (1974). A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 37, 538-548.
- Isquith, P. K., Roth, R. M., y Gioia, G. A. (2009). *Tasks of Executive Control (TEC)*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Jack, A. I. y Roepstorff, A. (2002). Introspection and cognitive brain mapping: from stimulus-response to script-report. *Trends in Cognitive Sciences*, 6, 333-339.
- Johnson, K. A., Kelly, S. P., Bellgrove, M. A., Barry, E., Cox, M., Gill, M., y Robertson, I. H. (2007). Response variability in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for neuropsychological heterogeneity. *Neuropsychologia*, 45, 630-638.
- Johnson, K. A., Kelly, S. P., Robertson, I. H., Barry, E., Mulligan, A., Daly, M., Lambert, D., McDonnell, C., Connor, T. J., Hawi, Z., Gill, M., y Bellgrove, M. A. (2008). Absence of the 7-repeat variant of the DRD4 VNTR is associated with drifting sustained attention in children with ADHD but not in controls. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 927-937.
- Kahn, R. S., Khoury, J., Nichols, W. C., y Lanphear, B. P. (2003). Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Journal of Pediatrics*, 143, 104-110.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., y Ryan, N. (1997). The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children: Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 980-988.
- Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X. y Milham, M. P. (2008). Competition between functional brain networks mediates behavioural variability. *NeuroImage*, 39, 527-537.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., y Zaslavsky,

Referencias bibliográficas

- A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163, 716-723.
- Kieling, C., Goncalves, R. R. F., Tannock, R., y Castellanos, F. X. (2008). Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 17, 285-307.
- Klein, C., Wendling, K., Huettner, P., Ruder, H., y Peper, M. (2006). Intra-subject variability in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 60, 1088-1097.
- Knopik, V. S., Sparrow, E. P., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Hudziak, J. J., Reich, W., Slutske, W. S., Grant, J. D., McLaughlin, T. L., Todorov, A., Todd, R. D., y Heath, A. C. (2005). Contributions of parental alcoholism, prenatal substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. *Psychological Medicine*, 35, 625-635.
- Konrad, K., Gauggel, S., Manz, A., y Scholl, M. (2000). Lack of inhibition: a motivational deficit in children with attention deficit/hyperactivity disorder and children with traumatic brain injury. *Neuropsychology, development, and cognition. Section C, Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 6, 286-296.
- Krain, A. L. y Castellanos, F. X. (2006). Brain development and ADHD. *Clinical Psychology Review*, 26, 433-444.
- Kuntsi, J., Oosterlaan, J., y Stevenson, J. (2001a). Psychological mechanisms in hyperactivity: I response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42, 199-210.
- Kuntsi, J. y Stevenson, J. (2001b). Psychological mechanisms in hyperactivity: II The role of genetic factors. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42, 211-219.
- Kupfer, D., First, M., y Regier, D. (Eds.; 2004): *Agenda para la investigación del DSM-V*. Masson, Barcelona.
- Laucht, M., Skowronek, M. H., Becker, K., Schmidt, M. H., Esser, G., Schulze, T. G., y Rietschel, M. (2007). Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

- attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Archives of General Psychiatry*, 64, 585-590.
- Leth-Steensen, C., Elbaz, Z. K., y Douglas, V. I. (2000). Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychologica*, 104, 167-190.
- Levy, F., Hay, D. A., McStephen, M., Wood, C., y Waldman, I. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 737-744.
- Liang, M., Zhou, Y., Jiang, T., Liu, Z., Tian, L., Liu, H., Hao, Y. (2006): Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *NeuroReport*, 17, 209-213.
- Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., Kotimaa, A., Moilanen, I., Thomsen, P. H., Olsen, J., y Jarvelin, M. R. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1028-1040.
- Margulies, D. S., Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., y Milham, M. P. (2007). Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage*, 37, 579-588.
- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S., y Tannock, R. (2005). A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 377-384.
- Mason, M. F., Norton, M. I., VanHorn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, y S. T., Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315, 393-395.
- Matlab. Time-Frequency Toolbox (<http://tftb.nongnu.org>). The MathWorks, Natick, Massachusetts.

Referencias bibliográficas

- Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V., Sayer, J., y Kleinman, S. (2002). Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 378-385.
- Mick, E., Biederman, J., Prince, J., Fischer, M. J., y Faraone, S. V. (2002). Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 23, 16-22.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., Chen, L., y Jones, J. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *American Journal of Psychiatry*, 153, 1138-1142.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., Guite, J., y Tsuang, M. T. (1997). Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biological Psychiatry*, 41, 65-75.
- Mohlenkamp, M. y Pereyra, M. (2008). Wavelets, their friends, and what they can do for you. Germany: European Mathematical Society.
- Monto, S., Palva, S., Voipio, J., y Palva, J. M. (2008). Very slow EEG fluctuations predict the dynamics of stimulus detection and oscillation amplitudes in humans. *Journal of Neuroscience*, 28, 8268-8272.
- Morgan, A. B. y Lilienfeld, S. O. (2000). A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clinical Psychology Review*, 20, 113-136.
- Mostofsky, S. H., Cooper, K. L., Kates, W. R., Denckla, M. B., y Kaufmann, W. E. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 52, 785-794.
- Mullins, C., Bellgrove, M. A., Gill, M., y Robertson, I. H. (2005). Variability in time reproduction: difference in ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 169-176.

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

- Neuman, R. J., Lobos, E., Reich, W., Henderson, C. A., Sun, L. W., y Todd, R. D. (2006). Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biological Psychiatry, ePub 12/6/2006*.
- Nigg, J. T. (2005a). Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biological Psychiatry, 57*, 1424-1435.
- Nigg, J. T. y Casey, B. J. (2005b). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychopathology, 17*, 785-806.
- Nigg, J. T., Willcutt, E. G., Doyle, A. E., y Sonuga-Barke, E. J. (2005c). Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry, 57*, 1224-1230.
- Pardo, A. y Ruiz, M. A. (2002). SPSS 11. Guía para el análisis de datos. McGraw-Hill, México.
- Penttonen, M. y Buzsáki, G. (2003). Natural logarithmic relationship between brain oscillators. *Thalamus & Related Systems, 2*, 145-152.
- Percival, D. B. y Walden, A. T. (2000). Wavelet methods for time series analysis. Cambridge University Press, Cambridge.
- Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Zhang, H., Anderson, A. W., y Gore, J. C. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry, 45*, 1237-1258.
- Pineda, D. A., Restrepo, M. A., Sarmiento, R. J., Gutierrez, J. E., Vargas, S. A., Quiroz, Y. T., y Hynd, G. W. (2002). Statistical analyses of structural magnetic resonance imaging of the head of the caudate nucleus in Colombian children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology, 17*, 97-105.
- Pinsk, M.A., y Kastner, S., (2007). Neuroscience: Unconscious networking. *Nature 447*, 546-547.

Referencias bibliográficas

- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., y Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942-948.
- Price, T. S., Simonoff, E., Asherson, P., Curran, S., Kuntsi, J., Waldman, I., y Plomin, R. (2005). Continuity and change in preschool ADHD symptoms: longitudinal genetic analysis with contrast effects. *Behavior Genetics*, 35, 121-132.
- Qiu, A., Rifkin-Graboi, A., Tuan, T. A., Zhong, J., y Meaney, M. J. (2012). Inattention and hyperactivity predict alterations in specific neural circuits among 6-year-old boys. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51, 632-641.
- R Development Core Team (2003). *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., y Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 676-682.
- Rapoport, M. (2001). The cerebellum in psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry*, 13, 295-301.
- Rhodes, S. M., Coghill, D. R., y Matthews, K. (2005). Neuropsychological functioning in stimulant-naïve boys with hyperkinetic disorder. *Psychological Medicine*, 35, 1109-1120.
- Ridderinkhof, K. R., Scheres, A., Oosterlaan, J., y Sergeant, J. A. (2005). Delta plots in the study of individual differences: new tools reveal response inhibition deficits in AD/HD that are eliminated by methylphenidate treatment. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 197-215.
- Rioul, O. y Flandrin, P. (1992). Time-scale energy distributions: a general class extending wavelet transforms. *IEEE Trans Signal Process*, 40, 1746-1757.
- Rubia, K., Noorloos, J., Smith, A., Gunning, B., y Sergeant, J. (2003). Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: the effect of methylphenidate on motor timing. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31, 301-313.

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

- Rubia, K., Smith, A., y Taylor, E. (2007). Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness. *Child Neuropsychology*, 13, 276-304.
- Ruskin, D. N., Bergstrom, D. A., Shenker, A., Freeman, L. E., Baek, D., y Walters, J. R. (2001). Drugs used in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder affect postsynaptic firing rate and oscillation without preferential autoreceptor action. *Biological Psychiatry*, 49, 340-350.
- Russell, V. A. (2003). Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 671-682.
- Ruttimann, U. U., Unser, M., Rawlings, R. R., Rio, D., Ramsey, N. F., Mattay, V. S., Hommer, D. W., Frank, J. A., y Weinberger, D. R. (1998). Statistical analysis of functional MRI data in the Wavelet domain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17, 142-154.
- Sapolsky, R. M. (2003). Gene therapy for psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, 160, 208-220.
- Sato, J. R., Hoexter, M. Q., Castellanos, X. F. y Rohde, L. A. (2012). Abnormal brain connectivity patterns in adults with ADHD: a coherence study. Schachar, R., Mota, V. L., Logan, G. D., Tannock, R., y Klim, P. (2000). Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 227-235.
- Schachar, R. y Tannock, R. (1995). Test of 4 Hypotheses for the Comorbidity of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 639-648.
- Scheres, A., Oosterlaan, J., y Sergeant, J. A. (2001). Response execution and inhibition in children with AD/HD and other disruptive disorders: the role of behavioural activation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42, 347-357.
- Scheres, A., Oosterlaan, J., Swanson, J., Morein-Zamir, S., Meiran, N., Schut, H., Vlasveld, L., y Sergeant, J. A. (2003). The effect of methylphenidate on three forms of response inhibition in

Referencias bibliográficas

- boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31, 105-120.
- Schwartz, F., Carr, A. C., Munich, R. L., Glauber, S., Lesser, B. y Murray, J. (1989). Reaction time impairment in schizophrenia and affective illness: the role of attention. *Biological psychiatry*, 25, 540-548.
- Seckl, J. R. y Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of Disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal'programming' of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice Endocrinology y Metabolism*, 3, 479-488.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., y Rapoport, J. L. (2007a). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 19649-19654.
- Shaw, P., Gornick, M., Lerch, J., Addington, A., Seal, J., Greenstein, D., Sharp, W., Evans, A., Giedd, J., Castellanos, F. X., y Rapoport, J. L. (2007b). Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64, 921-931.
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Castellanos, F. X., y Rapoport, J. (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 540-549.
- Slotkin, T. A., MacKillop, E. A., Rudder, C. L., Ryde, I. T., Tate, C. A., y Seidler, F. J. (2007). Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine exposure, separately or sequentially, in rat brain regions: Indices of cholinergic and serotonergic synaptic function, cell signaling, and neural cell number and size at 6 months of age. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1082-1097.

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

- Smidts, D. P. y Oosterlaan, J. (2007). How common are symptoms of ADHD in typically developing preschoolers? a study on prevalence rates and prenatal/demographic risk factors. *Cortex*, 43, 710-717.
- Sonuga-Barke, E. J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioral Brain Research*, 130, 29-36.
- Sonuga-Barke, E. J. y Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 977-986.
- Sonuga-Barke, E. J. S., Sergeant, J. A., Nigg, J., y Willcutt, E. (2008). Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: Nosologic and diagnostic implications. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17, 367-384.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., Toga, A. W., y Peterson, B. S. (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 362, 1699-1707.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E., y Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1432-1437.
- Steger, J., Imhof, K., Coutts, E., Gundelfinger, R., Steinhausen, H. C., y Brandeis, D. (2001). Attentional and neuromotor deficits in ADHD. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43, 172-179.
- Stuss, D. T., Murphy, K. J., Binns, M. A. y Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain*, 126, 2363-2380.
- Teicher, M. H., Anderson, C. M., Polcari, A., Glod, C. A., Maas, L. C., y Renshaw, P. F. (2000). Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nature Medicine*, 6, 470-473.

Referencias bibliográficas

- Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Sui, M., Cao, Q., Hu, S., Peng, M. y Zhuo, Y. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience letters*, 400, 39-43.
- Todd, R. D. y Neuman, R. J. (2007). Gene-environment interactions in the development of combined type ADHD: evidence for a synapse-based model. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144, 971-975.
- Toplak, M. E. y Tannock, R. (2005). Tapping and anticipation performance in attention deficit hyperactivity disorder. *Perceptual and Motor Skills*, 100, 659-675.
- Toplak, M. E., Bucciarelli, S., Jain, U., y Tannock, R. (2008). Executive Functions: performance-based measures and the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Child Neuropsychology*, 15, 53-72.
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., y Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 1361-1369.
- Van der Meere, J., Marzocchi, G. M., y De Meo, T. (2005). Response inhibition and attention deficit hyperactivity disorder with and without oppositional defiant disorder screened from a community sample. *Developmental Neuropsychology*, 28, 459-472.
- Van Meel, C. S., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D. J., y Sergeant, J. A. (2005). Motivational effects on motor timing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 451-460.
- Vaurio, R. G., Simmonds, D. J., y Mostofsky, S. H. (2009). Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia*, 47, 2389-96.
- Vidakovic, B. (1999). Statistical modelling by wavelets. Wiley, New York.
- Wahlstedt, C. (2009). Neuropsychological deficits in relation to symptoms of ADHD: independent contributions and interactions. *Child Neuropsychology*, 15, 262-279.

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

- Ward, C., Lewis, S., y Coleman, T. (2007). Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BioMed Central Public Health*, 58, 311-322.
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M. y Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*, 9, 971-978.
- Welsh, M. C. y Pennington, B. F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children: views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology*, 4, 199-230.
- West, R., Murphy, K. J., Armilio, M. L., Craik, F. I. y Stuss, D. T. (2002). Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. *Brain and cognition*, 49, 402-419.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., y Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57, 1336-1346.
- Williams, B. R., Strauss, E. H., Hultsch, D. F., Hunter, M. A., y Tannock, R. (2007). Reaction time performance in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence of inconsistency in the fast and slow portions of the RT distribution. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 277-289.
- World Health Organization (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*. Geneva, Switzerland: WHO.
- Zappitelli, M., Pinto, T., y Grizenko, N. (2001). Pre-, peri-, and postnatal trauma in subjects with attention-deficit hyperactivity disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46, 542-548.

ANEXOS

ANEXO I: HISTORIA CLÍNICA BÁSICA

**NYU Child Study Center Institute
for Pediatric Neuroscience
BASIC CLINICAL HISTORY**

Today's Date: _____

For NYU use only
Participant ID _____

1. What is the reason for your child's visit today?

2. Has a health professional ever told you that your child has any of the following problems?

- | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| a. A learning disability problem | 1 <input type="checkbox"/> Yes | 2 <input type="checkbox"/> No |
| b. Attention deficit hyperactivity disorder | | |
| (ADD or ADHD) | 1 <input type="checkbox"/> Yes | 2 <input type="checkbox"/> No |
| c. A speech or language delay | 1 <input type="checkbox"/> Yes | 2 <input type="checkbox"/> No |
| d. A hearing problem | 1 <input type="checkbox"/> Yes | 2 <input type="checkbox"/> No |
| e. An emotional problem | 1 <input type="checkbox"/> Yes | 2 <input type="checkbox"/> No |
| f. A behavioral problem | 1 <input type="checkbox"/> Yes | 2 <input type="checkbox"/> No |

If yes to any of the above, please describe _____

3. Does your child currently have any other medical or neurological problems?

1 ☐ Yes 2 ☐ No

If yes, please describe _____

4. Has your child ever been diagnosed with any chronic illnesses or medical condition?

1 ☐ Yes 2 ☐ No

If yes, please describe _____

5. Does your child currently take any medications? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

If yes, please describe _____

6. Has your child ever taken any medication other than antibiotics?

If yes, please describe _____

7. Has any family member ever been diagnosed with or treated for any mental illness?

1 ☐ Yes 2 ☐ No 99 ☐ Refused

If YES: please specify: _____

121

8. During the last two years, were you ever diagnosed with or treated for any mental illness such as depression?

1 ☐ Yes 2 ☐ No 99 ☐ Refused

If YES: please specify type: _____

9. If YES to question 8 -Did you use any medications to treat this illness?

1 ☐ Yes 2 ☐ No 99 ☐ Refused

If YES: please specify: _____ ---"--- _____

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

NYU Child Study Center Institute for Pediatric Neuroscience HISTORIA CLÍNICA BÁSICA

For NYU use only

Participant ID:

Fecha:

1. ¿Cuál es el motivo para acudir con su hijo hoy al doctor?

2. ¿Le han diagnosticado a su hijo de alguno de los siguientes problemas médicos?

a. Problemas de aprendizaje

1 ☐ Si 2 ☐ No

b. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

1 ☐ Si 2 ☐ No

c. Retraso en el lenguaje

1 ☐ Si 2 ☐ No

d. Problemas de audición.

1 ☐ Si 2 ☐ No

e. Problemas emocionales

1 ☐ Si 2 ☐ No

f. Problemas de comportamiento

1 ☐ Si 2 ☐ No

Si ha tenido alguna de ellas, por favor describala _____

3. ¿Tiene su hijo algún otro problema médico o neurológico?

1 ☐ Si 2 ☐ No

Si ha contestado si, por favor describalo _____

4. ¿Ha sido su hijo diagnosticado de alguna enfermedad médica crónica? .

1 ☐ Si 2 ☐ No

Si ha contestado si, por favor describalo _____

5. ¿Toma su hijo alguna medicación en la actualidad?

1 ☐ Si 2 ☐ No

Si ha contestado si, por favor describalo _____

6. ¿Ha tomado su hijo alguna medicación diferente de los antibióticos?

1 ☐ Si 2 ☐ No

Si ha contestado si, por favor describalo _____

7. ¿Algún miembro de su familia ha sido diagnosticado o tratado de alguna enfermedad mental?

1 ☐ Si 2 ☐ No

99 ☐ rechazo contestar

Si ha contestado si, por favor describalo _____

8. Durante los dos últimos años, ¿ha sido usted diagnosticado o tratado por alguna enfermedad mental como la depresión?

1 ☐ Si 2 ☐ No

99 ☐ rechazo contestar

Si ha contestado si, por favor describalo _____

9. Si ha contestado afirmativamente a la cuestión 8, ¿Ha sido tratado con alguna medicación?

1 ☐ Si 2 ☐ No

99 ☐ Rechazo contestar

Si ha contestado si, por favor describalo _____

ANEXO II: HISTORIA EDUCATIVA BÁSICA

**NYU Child Study Center Institute for
Pediatric Neuroscience
BASIC EDUCATIONAL HISTORY**

Today's Date: _____

For NYU use only
Participant ID _____

1. What grade is your child in? _____

Type of class: 1 ☐ Regular education

2. Has your child ever repeated any grade?

1 ☐ Yes 2 ☐ No

2 ☐ Special education

If yes, describe _____

3. Does your child receive any special services of any kind?

1 ☐ Yes 2 ☐ No

{Speech therapy? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

{Occupational therapy? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

If yes: {Physical therapy? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

{ Counseling? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

{Resource room? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

If special education:

1 ☐ DCTT (collaborative team teaching-one regular education teacher, one special education teacher)

2 ☐ General education with SETSS (special education teacher support services-resource room)

3 ☐ Self-contained class (small classroom setting with 6-12 students, 1 teacher and paraprofessionals)

4 ☐ Other: _ _ _ _ _

5 ☐ Don't know

4. Altogether, how many years of schooling have you completed?

Number of years: _____

5. Have any of the following people helped your child with homework either at home or somewhere else during the last month? How about...

a. You (the mother)? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

b. Father/Stepfather/foster father? 1 ☐ Yes 2 ☐ No 3 o N/A (no father figure)

c. Brother or sister? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

d. Another adult in your household? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

If yes, specify relationship: _____

e. A tutor or someone at an after-school program 1 ☐ Yes 2 ☐ No

6. If mother helped with homework:

NYU Child Study Center Institute for
Pediatric Neuroscience
BASIC EDUCATIONAL HISTORY

During the last month, how many times each week did you help your child with his/her homework?

__ days per week (pick a single number here, not a range)

7. Do you read books aloud with your child? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

If yes, how many days per week do you do this? __ days

Is this part of a bedtime routine that happens at least 5 nights per week? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

8. On an average, typical school day (Monday through Thursday):

a. How much television (including recorded television, TIVO, video, DVD) does your child usually watch after school but before dinner? hours

b. How much does your child usually watch during dinner? hours

c. How much does your child usually watch after dinner? hours

9. Now I would like to ask similar questions about video or computer games played on a television, computer, handheld game playing device, cell phone, or any other device:

On an average, typical school day (Monday through Thursday):

a. how much video or computer game playing does your child usually do after school but before dinner? hours

b. How much does your child usually play during dinner? hours

c. How much does your child usually play after dinner? hours

10. Now I would like to find out if your child is having any difficulties with school:

a. Would you say that your child has difficulties with school work:

Often Sometimes Rarely or never

b. Would you say that your child has difficulties with reading:

Often Sometimes Rarely or never

c. Would you say that your child has difficulties with writing:

Often Sometimes Rarely or never

d. Would you say that your child has difficulties with mathematics:

Often Sometimes Rarely or never

e. Would you say that your child has difficulties with relationships with other children at school:

Often Sometimes Rarely or never

**NYU Child Study Center Institute for
Pediatric Neuroscience
HISTORIA EDUCATIVA BÁSICA**

Fecha:

For NYU use only
Participant ID _____

1. ¿Qué grado estudia su hijo? _____

Tipo de clase: 1 ☐ Educación Regular 2 ☐ Educación especial

2. ¿Ha repetido su hijo algún grado? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

Si es afirmativo, por favor descríbalos _____

3. ¿Ha recibido su hijo alguna ayuda especial? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

{Terapia del lenguaje? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

{Terapia ocupacional? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

Si es afirmativo,: {Terapia física o Fisioterapia ? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

{Consejería? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

{Clases de apoyo Resource room? 1 ☐ Yes 2 ☐ No

Si ha recibido educación especial:

1 ☐ CTT (collaborative team teaching-one regular education teacher, one special education teacher:
profesor de apoyo de educación regular)

2 ☐ Educación general con SETSS (special education teacher support services-resource room:
servicio de apoyo con profesor de educación especial)

3 ☐ Self-contained class (clases con reducido número de alumnos de 6-12 estudiantes, un profesor y
un para profesional)

4 ☐ Otras: _____

5 ☐ No sé.

4. En total, ¿cuántos años de escolarización ha completado su hijo?

Números de años: _____

5. ¿Quiénes de las siguientes personas han ayudado a su hijo con sus tareas escolares tanto
en casa como en otro entorno en el último mes?

a. Usted (madre) 1 ☐ Yes 2 ☐ No

b. Padre/Padastro/foster father 1 ☐ Yes 2 ☐ No 3 ☐ N/A (No hay padre)

c. Hermano o hermana 1 ☐ Yes 2 ☐ No

d. Otro adulto en la casa 1 ☐ Yes 2 ☐ No

Si contesta afirmativamente, escriba la relación

e. Un tutor u otra persona del programa de después del colegio 1 ☐ Yes 2 ☐ No

6. Si la madre ayuda con las tareas escolares:

Durante el último mes, ¿cuántas veces a la semana ayudó a su hijo/a con las tareas escolares?

___ días a la semana (elige un número, no un rango)

NYU Child Study Center Institute for
Pediatric Neuroscience
HISTORIA EDUCATIVA BÁSICA

7. ¿Usted lee libros en voz alta con su hijo?

1 ☐ Yes 2 ☐ No

Si contestó afirmativamente, ¿cuántos días a la semana lo hace? __ días

¿Esto forma parte de la rutina diaria que hace antes de acostar a su hijo?

1 ☐ Yes 2 ☐ No

8. Como media, en un típico día de escuela (de lunes a jueves):

a. ¿Cuántas horas ve la televisión su hijo después del colegio y antes de la cena (incluido televisión, TIVO, video, DVD)? _____ horas

b. ¿Cuántas horas suele ver su hijo la televisión durante la cena? _____ horas

c. ¿Cuántas horas suele ver su hijo la televisión después de la cena? _____ horas

9. Ahora me gustaría preguntarle similares preguntas acerca del video o computadora, handheld game playing device, móvil, u otro aparato:

Como media, un típico día de escuela (de lunes a jueves):

a. ¿Cuántas horas de video o de computadora dedica su hijo después del colegio y antes de la cena? _____ horas

b. ¿Cuántas horas de video o de computadora dedica su hijo durante la cena? _____ horas

c. ¿Cuántas horas de video o de computadora dedica su hijo después de la cena? _____ horas

10. Ahora me gustaría saber si su hijo tiene alguna dificultad en la escuela:

a. ¿Usted diría que su hijo tiene dificultades con las tareas escolares?

A menudo _____ Algunas veces _____ Rara vez o Nunca _____

b. ¿Usted diría que su hijo tiene dificultades con la lectura?

A menudo _____ Algunas veces _____ Rara vez o Nunca _____

c. ¿Usted diría que su hijo tiene dificultades con la escritura?

A menudo _____ Algunas veces _____ Rara vez o Nunca _____

d. ¿Usted diría que su hijo tiene dificultades con las matemáticas?

A menudo _____ Algunas veces _____ Rara vez o Nunca _____

e. ¿Usted diría que su hijo tiene dificultades para relacionarse con otros niños en el colegio?:

A menudo _____ Algunas veces _____ Rara vez o Nunca _____

ANEXO III: FORMULARIO DEMOGRÁFICO

**NYU Child Study Center Institute
for Pediatric Neuroscience
DEMOGRAPHIC FORM**

Today's Date:

For NYU use only
Participant ID _____

1. Child's Date of Birth:

___ / ___ / ___
mm dd yyyy

6 = Other female non-relative
7 = None

2. Child's Age

3. Child's Gender

1 = Male
2 = Female

4. Is Child Hispanic or Latino

1 = Yes
2 = No

5. Race

1 = White
2 = Black or African American
3 = Asian
4 = American Indian/Alaskan Native
5 = Native Hawaiian or Other Pacific Islander
6 = Other (Specify) _____
7 = Mixed _____

6. In what country was the mother born?

7. In what country was the child born?

8. What languages are spoken at home (check all that apply):

☐ English ☐ Spanish ☐ Other (specify): _____

9. Child's Usual Living Arrangement

1 = Parental Home (At Least One Parent)
2 = Relative (Other Than Parents)
3 = With Unrelated Adults
4 = Shared apartment/residence with parents' friends
5 = Shelter/street/homeless/transient
6 = Unknown
7 = Other (Specify) _____

In the child's usual living arrangement indicate who is fulfilling the role of the child's Mother:

☐ Age:
1 = Biological Mother
2 = Step-mother
3 = Adoptive mother
4 = Grandmother
5 = Other female relative

7 = Retired
8 = Student, full time

In the child's usual living arrangement indicate who is fulfilling the role of the child's Father:

☐ Age:

1 = Biological father

2 = Step-father
3 = Adoptive father
4 = Grandfather
5 = Other male relative
6 = Other male non-relative
7 = None

Give the number of each of the following in the child's usual living arrangement. (If joint custody where there are two "parental homes" give information about the one where the child spends the most of the time)

- ☐ A. Brothers (Include Full, Half, Step, Adopted)
☐ B. Sisters (Include Full, Half, Step, Adopted)
☐ C. Other Relatives (Include Aunts, Uncles, Cousins)
☐ D. Non-Relative (Include Foster Sib., Friends)

12. Type of Educational Activity the Child Attends

(Choose only one)

1 = Public School
2 = Private/Parochial School
3 = Special Education (Public or Private)

13. Enter Grade

In the Current Household

14A. Mother/ Mother Figure's Current Employment Status

1 = Working full time (35 hrs or more a week at one or more jobs)
2 = Working part time
3 = Keeping House
4 = Unemployed, looking for work
5 = Unemployed, not looking for work
6 = Disabled

9 = Student, part time
10 = Other: (Specify) _____

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

NYU Child Study Center Institute for Pediatric Neuroscience DEMOGRAPHIC FORM

c.

In the Current Household

14B. Father/Father Figure's Current Employment Status

- 1 = Working full time (35 hrs or more a week at one or more jobs)
2 = Working part time
3 = Keeping House
4 = Unemployed, looking for work
5 = Unemployed, not looking for work
6 = Disabled
7 = Retired
8 = Student, full time
9 = Student, part time
10 = Other: (Specify) _____

In the Current Household

15A. Mother/Mother Figure's Occupation

In the Current Household

15B. Father/Father Figure's Occupation

In the Current Household

16. Does Any Part of the Family Income Come From Public Assistance?

- 1 = Yes
2 = No

In the Current Household

17 A. Mother/Mother Figure's Highest Level of Education:

- 1 = Eighth grade or less
2 = Some high school
3 = High school graduate or GED
4 = Some college or post-high school
5 = College graduate
6 = Advanced graduate or professional degree

In the Current Household

17B. Father/Father Figure's Highest Level of Education:

- 1 = Eighth grade or less
2 = Some high school
3 = High school graduate or GED
4 = Some college or post-high school
5 = College graduate
6 = Advanced graduate or professional degree

18. Estimated Household Income (before Taxes from all Paid Employment in the Last 12 Months (include any tips, bonuses, or commission))

- 1 = \$14,999 or less

2 = \$15,000 - 34,999

3 = \$35,000 - 49,999

4 = \$50,000 - 74,999

5 = \$75,000 - 99,999

6 = \$100,000 - 149,999

7 = \$150,000 or more

19. Have you had serious financial problems or have you been unable to pay monthly bills during the last 12 months?

- 1 ☐ Yes 2 ☐ No 99 ☐ Refused

20. Have you ever been homeless or lived in a shelter?

- 1 ☐ Yes 2 ☐ No 99 ☐ Refused

If YES: Specify (month/yr) from _ to _

In the Current Household

21. What is the parents' (parental figures') current marital status?

- 1 = Married/ Common Law
2 = Not married, living together
3 = Separated
4 = Divorced/annulled
5 = Widowed
6 = Never married, not living with someone

22. _____ If married (1) or living together (2) enter number of years

23. _____ How many parent (or parental figure) separations or divorces has this child experienced?

24. _____ If the child was in foster care, how many different homes was *he/she* in prior to yours?

25. During the *last two years*, did you have contact with child protective services or ACS (Administration of Children's Services)?

- 1 ☐ Yes 2 ☐ No 99 ☐ Refused

If YES: Specify: _____

**NYU Child Study Center Institute
for Pediatric Neuroscience
FORMULARIO DEMOGRÁFICO**

Fecha:

For NYU use only
Participant ID _____

1. Fecha de nacimiento del niño:

___ / ____ / ____
mm/dd/yyyy

2. Edad del niño

3. Género del niño

- 1 = Niño
2 = Niña

4. Origen Hispano o Latino

- 1 = Si
2 = No

5. Raza

- 1 = Blanca
2 = Negra o Afro- Americana
3 = Asiática
4 = India Americana/Nativo de Alaska
5 = Nativo de Hawai u Otra Isla del Pacífico
6 = Otro (Especificar) _____
7 = Mixto _____

6. País de nacimiento de la madre

7. País de nacimiento del niño

8. Idiomas hablados en la casa: 1 ☐ Inglés 2 ☐ Español 3 ☐ Otro
(especificar): _____

9. Con quién vive el niño

- 1 = Casa de los Padres (Al menos un padre en la casa)
2 = Familiares (Otros que no sean los padres)
3 = Con adultos que no sean de la Familia
4 = Comparten apartamento/ residen con amigos de los padres
5 = Shelter/calle/sin hogar/transiente
6 = Desconocido
7 = Otro (Especificar) _____

Teniendo en cuenta con quien vive el niño, quién es el adulto que ejerce el papel de Madre:

- ☐ Edad:
1 = Madre Biológica
2 = Madrastra
3 = Madre Adoptiva
4 = Abuela
5 = Otra mujer de la familia
6 = Otra mujer que no sea de la familia
7 = Nadie

Teniendo en cuenta con quien vive el niño, quién es el adulto que ejerce el papel de Padre:

☐ Edad: _____

- 1 = Padre Biológico
2 = Padrastro
3 = Padre Adoptivo
4 = Abuelo
5 = Otro varón de la familia
6 = Otro varón que no sea de la familia 7
= Nadie

Decir el número de cada una de los siguientes personas presentes en la vivienda del niño (si la custodia es compartida, en el caso de haber dos hogares paternos, proporcionar la información referente al hogar donde el niño pasa la mayor parte del tiempo)

- ☐ A. Hermanos (de ambos padres, de un solo padre, hermanastros, Adoptados)
☐ B. Hermanas (de ambos padres, de un solo padre, hermanastros, Adoptados)
☐ C. Otros Familiares (Tías, Tíos, Primos)
☐ D. No familiares (Amigos, Foster sib.)

12. Tipo de Actividad Educativa del niño

(Escoger sólo una)

- 1 = Escuela Pública
2 = Privada/Escuela Parroquial
3 = Educación Especial (publica o Privada)

13. Grado

En la vivienda actual

14A. Madre/ Figura maternal Situación de Empleo

- 1 = Trabajo a tiempo Completo full time (35 horas o más a la semana en uno o más trabajos)
2 = Trabajo a Tiempo Parcial
3 = Permanece en la casa
4 = Desempleado, Buscando trabajo
5 = Desempleado, No Buscando trabajo
6 = Incapacitado
7 = Jubilado
8 = Estudiante, a tiempo completo
9 = Estudiante, a tiempo parcial
10 = Otro: (Especificar) _____

Las oscilaciones en tiempos de respuesta y el TDAH

NYU Child Study Center Institute for Pediatric Neuroscience FORMULARIO DEMOGRÁFICO

En la vivienda actual

14B. Padre/Figura Paterna Situación de Empleo

- 1 = Trabajo a tiempo Completo full time (35 horas o más a la semana en uno o más trabajos)
- 2 = Trabajo a Tiempo Parcial
- 3 = Permanece en la casa
- 4 = Desempleado y Buscando trabajo
- 5 = Desempleado y No Buscando trabajo
- 6 = Incapacitado
- 7 = Jubilado
- 8 = Estudiante, a tiempo completo
- 9 = Estudiante, a tiempo parcial
- 10 = Otro: (Especificar) _____

En la vivienda actual

15A. Madre/ Ocupación de la Figura Materna

En la vivienda actual

15B. Padre/ Ocupación de la Figura Paterna

En la vivienda actual

16. Alguna parte de los ingresos Familiares proceden de la Asistencia Pública?

- 1 = Si
- 2 = No

En la vivienda actual

17A. Madre/Nivel más alto de Educación de la Figura Materna:

- 1 = Octavo grado o menos
- 2 = Algún grado de Bachillerato, preparatoria
- 3 = Graduado en Bachillerato o GED
- 4 = Algún curso de Universidad o post-Bachiller
- 5 = Licenciado universitario
- 6 = Graduado superior o grado profesional

En la vivienda actual

17B. Padre/ Nivel más alto de Educación de la Figura Paterna:

- 1 = Octavo grado o menos
- 2 = Algún grado de Bachillerato, preparatoria
- 3 = Graduado en Bachillerato o GED
- 4 = Algún curso de Universidad o post-Bachiller
- 5 = Licenciado universitario
- 6 = Graduado superior o grado profesional

18. Ingresos estimados en la vivienda (sin impuestos, considerando todos los empleos remunerados en los últimos 12 Meses (incluir propinas, primas, o comisiones)

- 1 = \$14,999 o menos
- 2 = \$15,000 - 34,999
- 3 = \$35,000 - 49,999
- 4 = \$50,000 - 74,999
- 5 = \$75,000 - 99,999
- 6 = \$100,000 - 149,999
- 7 = \$150,000 o más

19. Ha tenido serios problemas financieros o ha sido incapaz de pagar mensualmente sus cuentas durante los últimos 12 meses?

- 1 ☐ Si
- 2 ☐ No
- 99 ☐ No contesta

20. Alguna vez ha estado sin hogar o ha vivido en un refugio/casa de acogida?

- 1 ☐ Si
- 2 ☐ No
- 99 ☐ No contesta

En caso de contestar SI: Especifique (mes/año) desde ____ hasta ____

En la vivienda actual

21. Cuál es el status marital actual de los Padres (figuras paternas)?

- 1 = Casados/ matrimonio legal
- 2 = No casados, viven juntos
- 3 = Separados
- 4 = Divorciados/anulado
- 5 = Viudos
- 6 = Nunca casados, no viven con nadie

22. Si casados (1) o viven juntos (2) decir cuantos años

23. ¿Cuántas separaciones o divorcios entre sus padres (figuras paternas) ha experimentado el niño?

24. Si el niño ha estado en "Foster care", en cuántos hogares diferentes ha estado previamente al actual?

25. ¿Durante los dos últimos años, ha tenido algún contacto con Servicios Protectores del menor o ACS (Administration of Children's Services)?

- 1 ☐ Si
- 2 ☐ No
- 99 ☐ No contesta

En caso de contestar SI: Especificar: _____